

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003656

International filing date: 25 February 2005 (25.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-307948
Filing date: 22 October 2004 (22.10.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

25.02.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 0 月 2 2 日
Date of Application:

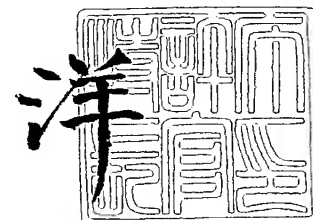
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 3 0 7 9 4 8
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 3 0 7 9 4 8]

出 願 人 協和醗酵工業株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 3 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 H16-1404Y1
【提出日】 平成16年10月22日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/4162 ABE
A61K 31/4164 ABE
C07D235/00
C07D235/02
C07D235/04
C07D239/00
C07D307/00

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 飯田 恭一郎

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 大坪 伸将

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 窪山 剛之

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 新井 仁

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 渡邊 昭彦

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 佐木 真由美

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 檜浦 奈緒子

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 真部 治彦

【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医
薬研究センター内
【氏名】 高田 英宜

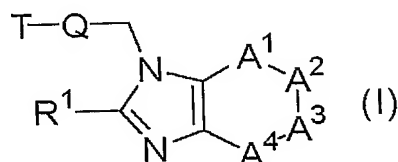
【特許出願人】
【識別番号】 000001029
【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社
【代表者】 松田 譲
【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2004- 50934
【出願日】 平成16年 2月26日
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 008187
【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



〔式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、

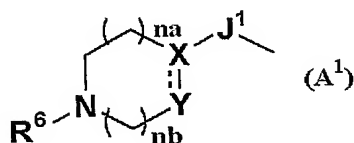
$A^1-A^2-A^3-A^4$ は $CR^2=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一または異なって、それぞれ前記 R^1 と同義である）、 $N=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=CR^5$ （式中、 R^2 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-N=CR^5$ （式中、 R^2 、 R^3 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-CR^4=N$ （式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である）、 $N=CR^3-N=CR^5$ （式中、 R^3 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=N$ （式中、 R^2 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である）または $N=CR^3-CR^4=N$ （式中、 R^3 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である）を表し、

Q は置換もしくは非置換のフェニレン、置換もしくは非置換のナフチレン、置換もしくは非置換のヘテロアリレンまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の 1 つの水素原子を除いてできる 2 価基を表し、

T は (1) ホルミル、(2) 置換もしくは非置換の低級アルキル、(3) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、(4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、(5) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、(6) 置換もしくは非置換のアリール、(7) 置換もしくは非置換のアラルキル、(8) 置換もしくは非置換のアロイル、(9) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、(10) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、

(11) 式 (A^1)

【化 2】



〔式中、na は 0~3 の整数を表し、

nb は 1~4 の整数を表し、

J^1 は単結合またはカルボニルを表し、

$X---Y$ は CR^7-CH_2 （式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ホルミル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニルまたは低級アルコシカルボニルアミノを表す）または $C=CH$ を表し、

R^6 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキ

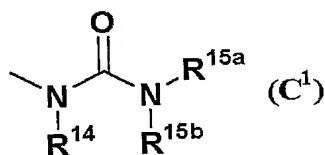
ル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す]、

(12) $-NR^{11a}R^{11b}$ [式中、 R^{11a} 及び R^{11b} は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）または置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）を表すか、または R^{11a} 及び R^{11b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

(13) $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル（該芳香族複素環オキシカルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル（該芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）または $-C(=O)NR^{13a}R^{13b}$ （式中、 R^{13a} 及び R^{13b} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である）を表す]、

(14) 式 (C¹)

【化 3】

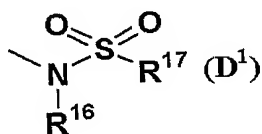


(式中、 R^{14} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である) 、

(15) 式 (D¹)

【化 4】

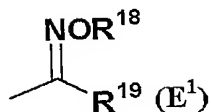


(式中、 R^{16} は前記 R^{14} と同義であり、

R^{17} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) 、

(16) 式 (E¹)

【化5】



[式中、 R^{18} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、 R^{19} は前記 R^{17} と同義である]、

(17) $-C(=X^1)-OR^{20}$ [式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{20} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す。但し、 X^1 が酸素原子を表す場合は、 R^{20} は水素原子ではない]、

(18) $-C(=X^2)-NR^{21a}R^{21b}$ (式中、 X^2 は前記 X^1 と同義であり、 R^{21a} 及び R^{21b} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である)、または

(19) 式 (B¹)

【化6】



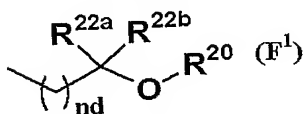
[式中、 $E=F$ は $CR^9=CR^{10}$ [式中、 R^9 及び R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す] または $C\equiv C$ を表し、

R^8 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）または $-C(R^{A1})(R^{A2})NR^{B1}R^{B2}$ [式中、 R^{A1} 及び R^{A2} は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 R^{A1} 及び R^{A2} が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または R^{A1} 及び R^{A2} が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{B1} 及び R^{B2} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である] を表す] を表す] で表される二環性複素環化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

【請求項2】

Tが式 (F¹)

【化7】



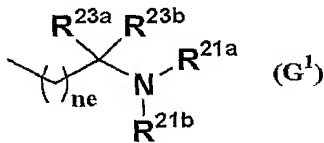
[式中、ndは0～3の整数を表し、

R^{22a} 及び R^{22b} は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 R^{22a} 及び R^{22b} が隣接する炭素原子と一緒に becoming 飽和脂肪族環を形成するか、または R^{22a} 及び R^{22b} が一緒に becoming 酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{20} は前記と同義である。但し、 R^{22a} 及び R^{22b} が一緒に becoming 酸素原子を表す場合は、 R^{20} は水素原子ではない] である請求項 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 3】

T が式 (G¹)

【化 8】



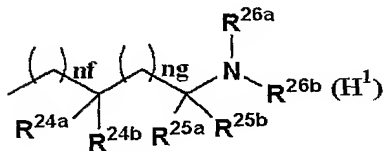
〔式中、neは0～3の整数を表し、

R^{21a} 及び R^{21b} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{23a} 及び R^{23b} はそれぞれ前記 R^{22a} 及び R^{22b} と同義である〕である請求項 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 4】

R^{21a} 及び R^{21b} の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H¹)

【化 9】



〔式中、nfは0～5の整数を表し、

ngは0～3の整数を表し、

R^{24a} 及び R^{24b} は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 R^{24a} 及び R^{24b} が隣接する炭素原子と一緒に becoming 飽和脂肪族環を形成するか、または R^{24a} 及び R^{24b} が一緒に becoming 酸素原子または硫黄原子を表し、

R^{25a} 及び R^{25b} は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 R^{25a} 及び R^{25b} が隣接する炭素原子と一緒に becoming 飽和脂肪族環を形成するか、 R^{25a} 及び R^{25b} が一緒に becoming 酸素原子または硫黄原子を表すか、または R^{25a} もしくは R^{25b} が R^{26a} もしくは R^{26b} 、ならびにそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に becoming 置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^{26a} 及び R^{26b} は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノ

イル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 R^{26a} 及び R^{26b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成するか、または R^{26a} もしくは R^{26b} が R^{25a} もしくは R^{25b} 、ならびにそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]である請求項3記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項5】

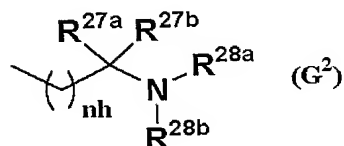
Tが式 (B^2)

【化10】



[式中、E---Fは前記と同義であり、 R^{8a} は式 (G^2)

【化11】

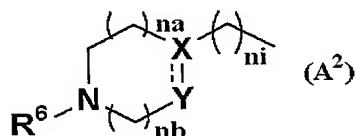


(式中、nh、 R^{27a} 、 R^{27b} 、 R^{28a} 及び R^{28b} は、それぞれ前記nd、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 及び R^{B2} と同義である)を表す]である請求項1記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項6】

Tが式 (A^2)

【化12】



(式中、niは0~2の整数を表し、na、nb、X---Y及び R^6 はそれぞれ前記と同義である)である請求項1記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項7】

Tが式 (E^2)

【化13】



(式中、njは0~3の整数を表し、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ前記と同義である)である請求項1記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

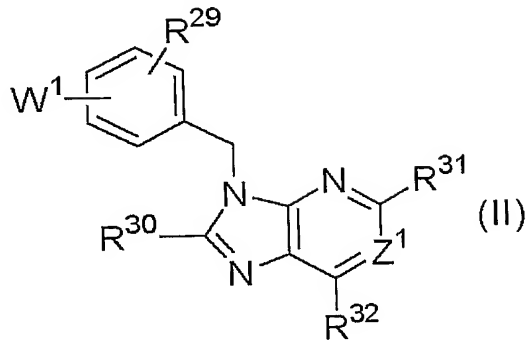
【請求項8】

請求項1~7のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

【請求項9】

式 (II)

【化 1 4】

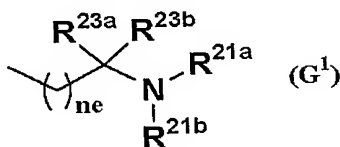


{式中、 W^1 は前記Tと同義であり、 Z^1 は窒素原子または CR^{33} [式中、 R^{33} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す]を表し、 R^{29} は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、 R^{30} 、 R^{31} 及び R^{32} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す}で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 10】

W^1 が式 (G^1)

【化 1 5】

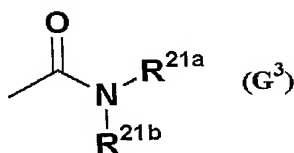


(式中、ne、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{23a} 及び R^{23b} はそれぞれ前記と同義である)である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 11】

W^1 が式 (G^3)

【化 1 6】



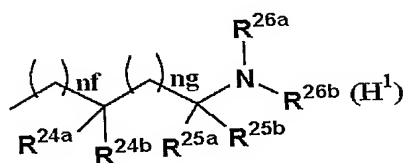
(式中、 R^{21a} 及び R^{21b} はそれぞれ前記と同義である)である請求項9記載の好中球性炎症

疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 12】

R^{21a} 及び R^{21b} の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H^1)

【化 17】

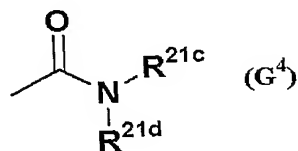


(式中、nf、ng、 R^{24a} 、 R^{24b} 、 R^{25a} 、 R^{25b} 、 R^{26a} 及び R^{26b} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 10 または 11 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 13】

W^1 が式 (G^4)

【化 18】

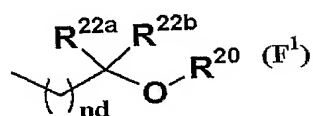


(式中、 R^{21c} 及び R^{21d} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、または R^{21c} と R^{21d} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) である請求項 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 14】

W^1 が式 (F^1)

【化 19】



(式中、nd、 R^{20} 、 R^{22a} 及び R^{22b} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 15】

W^1 が式 (B^2)

【化 20】



(式中、E—F 及び R^{8a} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 16】

W^1 が $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 17】

W^1 が $-NHR^{11a}$ (式中、 R^{11a} は前記と同義である) である請求項 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 18】

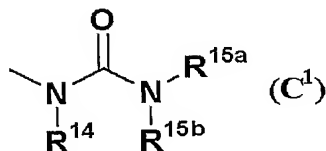
W^1 が $-NHR^{11c}$ [式中、 R^{11c} は置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置

換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）を表す]である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項19】

W¹が式 (C¹)

【化21】

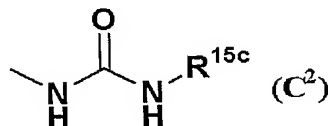


（式中、R¹⁴、R^{15a}及びR^{15b}はそれぞれ前記と同義である）である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項20】

W¹が式 (C²)

【化22】

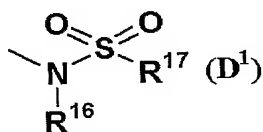


（式中、R^{15c}は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す）である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項21】

W¹が式 (D¹)

【化23】

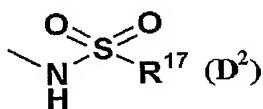


（式中、R¹⁶及びR¹⁷はそれぞれ前記と同義である）である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項22】

W¹が式 (D²)

【化24】

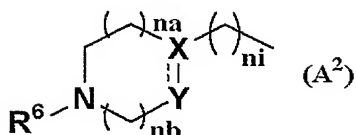


（式中、R¹⁷は前記と同義である）である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項23】

W¹が式 (A²)

【化 2 5】

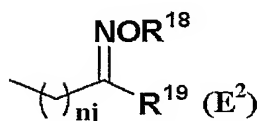


(式中、na、nb、ni、X—Y及びR⁶はそれぞれ前記と同義である)である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 2 4】

W¹が式 (E²)

【化 2 6】



(式中、nj、R¹⁸及びR¹⁹はそれぞれ前記と同義である)である請求項9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 2 5】

R²⁹が水素原子である請求項9～24のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 2 6】

R³⁰、R³¹及びR³²が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項9～25のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 2 7】

Z¹がCR³³ (式中、R³³は前記と同義である)である請求項9～26のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 2 8】

Z¹がCHである請求項9～26のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

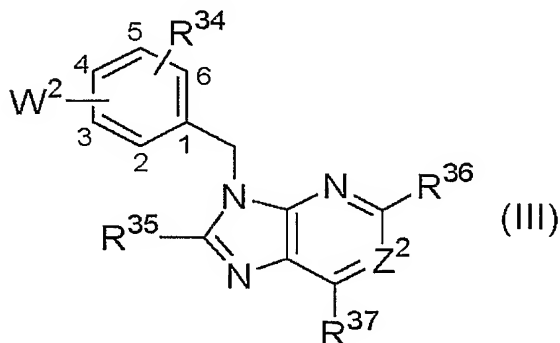
【請求項 2 9】

請求項9～28に記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

【請求項 3 0】

式 (III)

【化 2 7】

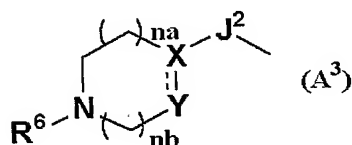


{式中、W²はベンゼン環の3位、4位または5位に結合し、(1) ホルミル、
(2) 低級アルキルまたは以下の置換基群Aより選ばれる同一のまたは異なる1～3の置換基で置換された低級アルキル [置換基群A: ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオ

ロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アリールオキシ、アラキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）]、

- (3) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、
- (4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- (5) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、
- (6) 置換もしくは非置換のアリール、
- (7) 置換もしくは非置換のアラルキル、
- (8) 置換もしくは非置換のアロイル、
- (9) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、
- (10) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、
- (11) 式 (A³)

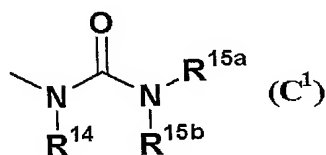
【化 28】



〔式中、na、nb、R⁶ 及び X—Y はそれぞれ前記と同義であり、J² は単結合、カルボニル、-CH₂- または -(CH₂)₂- を表す〕、

- (12) -NR^{11a}R^{11b}（式中、R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ前記と同義である）、
- (13) -OR¹²（式中、R¹² は前記と同義である）、
- (14) 式 (C¹)

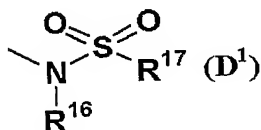
【化 29】



（式中、R¹⁴、R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記と同義である）、

- (15) 式 (D¹)

【化 30】



（式中、R¹⁶ 及び R¹⁷ はそれぞれ前記と同義である）、

- (16) 式 (E²)

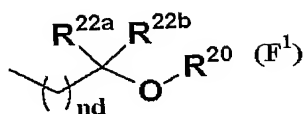
【化 31】



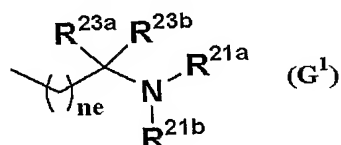
（式中、nj、R¹⁸ 及び R¹⁹ はそれぞれ前記と同義である）、

(17) 式 (F¹)

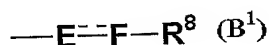
【化 3 2】

(式中、nd、R²⁰、R^{22a}、R^{22b}はそれぞれ前記と同義である)、(18) 式 (G¹)

【化 3 3】

(式中、ne、R^{21a}、R^{21b}、R^{23a}及びR^{23b}はそれぞれと同義である)、または(19) 式 (B¹)

【化 3 4】

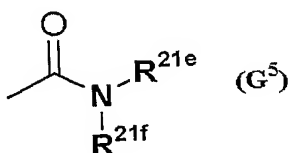


(式中、E---F及びR⁸はそれぞれ前記と同義である)を表し、
R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷及びZ²は、それぞれ前記R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²及びZ¹と同義である。
但し、(i) Z²が窒素原子であり、R³⁵が水素原子または低級アルキルであり、R³⁶及びR³⁷がそれぞれ水素原子、低級アルキルまたは脂環式複素環基であり、R³⁴が低級アルコキシまたはハロゲン置換低級アルコキシである場合、W²は-OR^{12a} (式中、R^{12a}は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表す)ではなく、

(ii) Z²が窒素原子またはCHであり、R³⁵が水素原子であり、R³⁶及びR³⁷の一方が水素原子であり、もう一方が水素原子、低級アルキルまたはアリールであり、R³⁴が水素原子またはアミノである場合、W²はアミノ及びヒドロキシではなく、

(iii) Z²が窒素原子であり、R³⁵、R³⁶及びR³⁷が水素原子であり、R³⁴が水素原子、ハロゲン、低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである場合、W²は式 (G⁵)

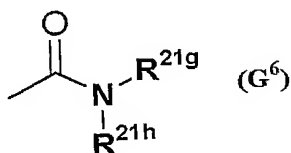
【化 3 5】



[式中、R^{21e}及びR^{21f}は同一または異なって低級アルキル、(置換もしくは非置換の低級シクロアルキル)置換低級アルキル、低級シクロアルキルまたは低級アルキル置換低級シクロアルキルを表す]ではなく、

(iv) Z²がCR^{33a} (式中、R^{33a}は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)である場合、W²は式 (G⁶)

【化 3 6】

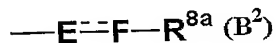


[式中、 R^{21g} 及び R^{21h} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、下記の置換基群Bから選ばれる1から3の置換基によって置換された低級シクロアルキル（置換基群B：ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ）、アリール、前記置換基群Bから選ばれる1から3の置換基によって置換されたアリール、アラルキルまたは前記置換基群Bから選ばれる1から3の置換基によって置換されたアラルキルを表す] ではない
 } で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

W^2 が式 (B^2)

【化 3 7】

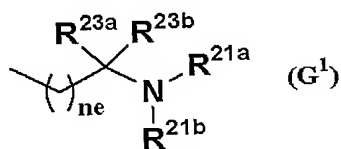


(式中、 $E-F$ 及び R^{8a} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 3 0 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

W^2 が式 (G^1)

【化 3 8】

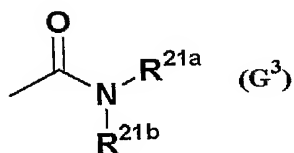


(式中、ne、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{23a} 及び R^{23b} はそれぞれと同義である) である請求項 3 0 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

W^2 が式 (G^3)

【化 3 9】

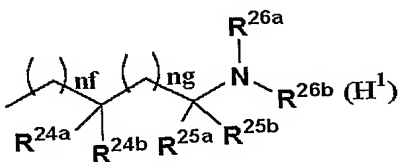


(式中、 R^{21a} 及び R^{21b} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 3 0 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

R^{21a} 及び R^{21b} の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H^1)

【化 4 0】

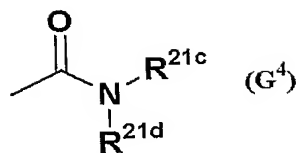


(式中、nf、ng、 R^{24a} 、 R^{24b} 、 R^{25a} 、 R^{25b} 、 R^{26a} 及び R^{26b} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 3 2 または 3 3 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

W^2 が式 (G^4)

【化 4 1】



(式中、 $\text{R}^{21\text{c}}$ 及び $\text{R}^{21\text{d}}$ はそれぞれ前記と同義である) である請求項 30 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 36】

W^2 が $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{11\text{b}}$ (式中、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 及び $\text{R}^{11\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である) である請求項 30 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 37】

W^2 が $-\text{NHR}^{11\text{a}}$ (式中、 $\text{R}^{11\text{a}}$ は前記と同義である) である請求項 30 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

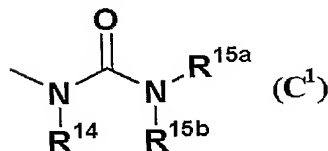
【請求項 38】

W^2 が $-\text{NHR}^{11\text{c}}$ (式中、 $\text{R}^{11\text{c}}$ は前記と同義である) である請求項 30 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 39】

W^2 が式 (C¹)

【化 4 2】

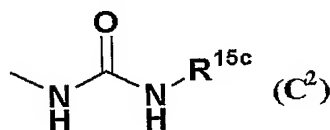


(式中、 R^{14} 、 $\text{R}^{15\text{a}}$ 及び $\text{R}^{15\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である) である請求項 30 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 40】

W^2 が式 (C²)

【化 4 3】

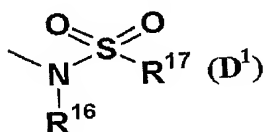


(式中、 $\text{R}^{15\text{c}}$ は前記と同義である) である請求項 30 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 41】

W^2 が式 (D¹)

【化 4 4】

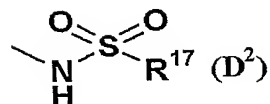


(式中、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である) である請求項 30 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 42】

W^2 が式 (D²)

【化 4 5】



(式中、 R^{17} は前記と同義である)である請求項30記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項43】

W^2 が $\text{-NHR}^{11\text{d}}$ (式中、 $\text{R}^{11\text{d}}$ は置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニルを表す)である請求項30記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項44】

R^{34} が水素原子である請求項30～43のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項45】

R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項30～44のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項46】

Z^2 が CR^{33} (式中、 R^{33} は前記と同義である)である請求項30～45のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項47】

Z^2 が CH である請求項30～45のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項48】

請求項30～47のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項49】

請求項30～47のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

【請求項50】

請求項30～47のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等に関する。

【背景技術】

【0002】

好中球は、炎症部位に浸潤し、スーパーオキシドアニオン、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) - α 等を産生し、炎症を促進する作用を有している。慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、関節炎、敗血症、虚血再還流障害、肺繊維症等の種々の炎症性疾患で好中球の関与が示唆されている [ラボラトリー・インベスティゲーション (Laboratory Investigation)、2000年、80巻、p.617-653]。好中球の浸潤は、好中球遊走因子により誘導される。従って、好中球遊走因子の産生及び、好中球の浸潤を抑制することが、これらの疾患の治療に重要であると思われる。

【0003】

GPR4は、G蛋白質共役型レセプター蛋白質 (以下、GPCRと略す) であり、脂質であるスフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) やリゾホスファチジルコリン (LPC) と結合し、シグナルを伝達すること及びGPR4発現細胞の遊走を誘導することが報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、2001年、276巻、p.41325-41335]。

【0004】

一方、二環性複素環化合物としては、血圧降下作用を有するベンズアゾール誘導体 (特許文献1、2参照)、ベンゾイミダゾール誘導体 (特許文献3、4参照)、インドール誘導体 (特許文献5、6、7参照)、ベンゾフラン誘導体 (特許文献8、9、10参照)、抗頭痛作用を有するインドールまたはベンゾフラン誘導体 (特許文献11参照)、血小板活性化因子阻害作用を有するイミダゾピリジン誘導体 (特許文献12参照) 及びプリン誘導体 (特許文献13参照)、ホスホジエステラーゼIV阻害作用を有するプリン誘導体 (特許文献14参照) ならびに抗炎症作用を有するベンズイミダゾール誘導体、イミダゾピリジン誘導体及びイミダゾピリミジン誘導体 (特許文献15参照) が知られている。

【特許文献1】特開平6-73051号公報

【特許文献2】欧州特許出願公開第520723号明細書

【特許文献3】欧州特許出願公開第560330号明細書

【特許文献4】特開平4-360874号公報

【特許文献5】米国特許出願公開第5151435号明細書

【特許文献6】欧州特許出願公開第520724号明細書

【特許文献7】欧州特許出願公開第429257号明細書

【特許文献8】欧州特許出願公開第546449号明細書

【特許文献9】欧州特許出願公開第514197号明細書

【特許文献10】米国特許出願公開第5789415号明細書

【特許文献11】国際公開第93/23396号パンフレット

【特許文献12】国際公開第94/12500号パンフレット

【特許文献13】米国特許出願公開第5861403号明細書

【特許文献14】国際公開第99/24432号パンフレット

【特許文献15】特開平9-176116号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

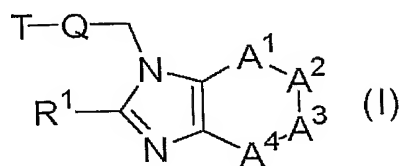
【0006】

本発明は、以下の(1)～(50)に関する。

(1) 式(I)

【0007】

【化46】



【0008】

〔式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、

$A^1-A^2-A^3-A^4$ は $CR^2=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一または異なって、それぞれ前記 R^1 と同義である）、 $N=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=CR^5$ （式中、 R^2 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-N=CR^5$ （式中、 R^2 、 R^3 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-CR^4=N$ （式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である）、 $N=CR^3-N=CR^5$ （式中、 R^3 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=N$ （式中、 R^2 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である）または $N=CR^3-CR^4=N$ （式中、 R^3 及び R^4 はそれぞれ前記と同義である）を表し、

Qは置換もしくは非置換のフェニレン、置換もしくは非置換のナフチレン、置換もしくは非置換のヘテロアリレンまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基を表し、

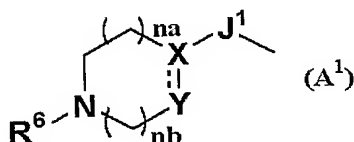
Tは (i) ホルミル、(ii) 置換もしくは非置換の低級アルキル、(iii) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、(iv) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、(v) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、(vi) 置換もしくは非置換のアリール、(vii) 置換もしくは非置換のアラルキル、(viii) 置換もしくは非置換のアロイル、

(ix) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、(x) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、

(xi) 式(A^1)

【0009】

【化47】



【0010】

〔式中、naは0～3の整数を表し、

nbは1～4の整数を表し、

 J^1 は単結合またはカルボニルを表し、

$X-Y$ は CR^7-CH_2 （式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ホルミル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボ

ニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルアミノを表す) または $C=CH$ を表し、

R^6 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) を表す]、

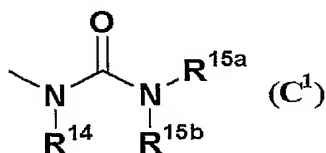
(xii) $-NR^{11a}R^{11b}$ [式中、 R^{11a} 及び R^{11b} は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) または置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル (該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない) を表すか、または R^{11a} 及び R^{11b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

(xiii) $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く)、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル (該芳香族複素環オキシカルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない)、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル (該芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない) または $-C(=O)NR^{13a}R^{13b}$ (式中、 R^{13a} 及び R^{13b} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である) を表す]、

(xiv) 式 (C¹)

【0011】

【化48】



【0012】

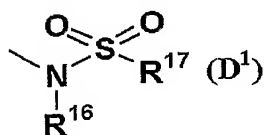
(式中、 R^{14} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である)、

(xv) 式 (D¹)

【0013】

【化49】

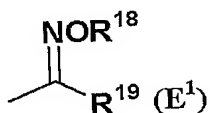


【0014】

(式中、 R^{16} は前記 R^{14} と同義であり、 R^{17} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)、
(xvi) 式 (E^1)

【0015】

【化50】



【0016】

[式中、 R^{18} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表し、 R^{19} は前記 R^{17} と同義である]、

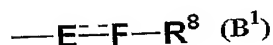
(xvii) $-C(=X^1)-OR^{20}$ [式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{20} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表す。但し、 X^1 が酸素原子を表す場合は、 R^{20} は水素原子ではない]、

(xviii) $-C(=X^2)-NR^{21a}R^{21b}$ (式中、 X^2 は前記 X^1 と同義であり、 R^{21a} 及び R^{21b} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である)、または

(xix) 式 (B^1)

【0017】

【化51】



【0018】

{式中、 $E=F$ は $CR^9=CR^{10}$ [式中、 R^9 及び R^{10} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表す] または $C\equiv C$ を表し、

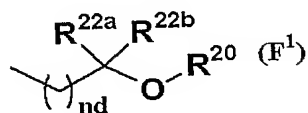
R^8 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く) または $-C(R^{A1})(R^{A2})NR^{B1}R^{B2}$ [式中、 R^{A1} 及び R^{A2} は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表すか、 R^{A1} 及び R^{A2} が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または R^{A1} 及び R^{A2} と一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{B1} 及び R^{B2} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義である] を表す} を表す} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を

有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(2) Tが式 (F¹)

【0019】

【化52】



【0020】

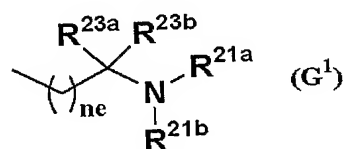
[式中、ndは0～3の整数を表し、

R^{22a}及びR^{22b}は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、R^{22a}及びR^{22b}が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、またはR^{22a}及びR^{22b}と一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、R²⁰は前記と同義である。但し、R^{22a}及びR^{22b}と一緒にあって酸素原子を表す場合は、R²⁰は水素原子ではない]である前記(1)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(3) Tが式 (G¹)

【0021】

【化53】



【0022】

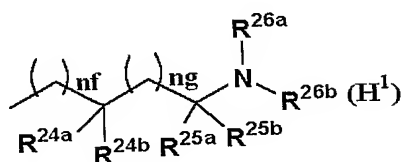
[式中、neは0～3の整数を表し、

R^{21a}及びR^{21b}はそれぞれ前記と同義であり、R^{23a}及びR^{23b}はそれぞれ前記R^{22a}及びR^{22b}と同義である)である前記(1)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(4) R^{21a}及びR^{21b}の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H¹)

【0023】

【化54】



【0024】

[式中、nfは0～5の整数を表し、

ngは0～3の整数を表し、

R^{24a}及びR^{24b}は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、R^{24a}及びR^{24b}が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環

を形成するか、または R^{24a} 及び R^{24b} が一緒になって酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{25a} 及び R^{25b} は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 R^{25a} 及び R^{25b} が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、 R^{25a} 及び R^{25b} が一緒になって酸素原子または硫黄原子を表すか、または R^{25a} もしくは R^{25b} が R^{26a} もしくは R^{26b} 、ならびにそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^{26a} 及び R^{26b} は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 R^{26a} 及び R^{26b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成するか、または R^{26a} もしくは R^{26b} が R^{25a} もしくは R^{25b} 、ならびにそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する]である前記(3)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(5) Tが式(B²)

【0025】

【化55】

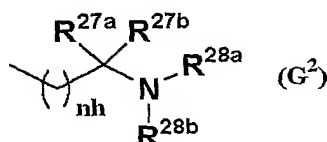


【0026】

[式中、E---Fは前記と同義であり、 R^{8a} は式(G²)

【0027】

【化56】



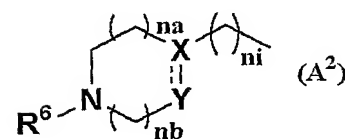
【0028】

(式中、nh、 R^{27a} 、 R^{27b} 、 R^{28a} 及び R^{28b} は、それぞれ前記nd、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 及び R^{B2} と同義である)を表す]である前記(1)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(6) Tが式(A²)

【0029】

【化57】



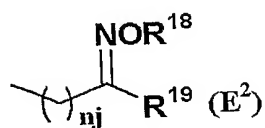
【0030】

(式中、niは0~2の整数を表し、na、nb、X---Y及び R^6 はそれぞれ前記と同義である)である前記(1)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(7) Tが式(E²)

【0031】

【化58】



【0032】

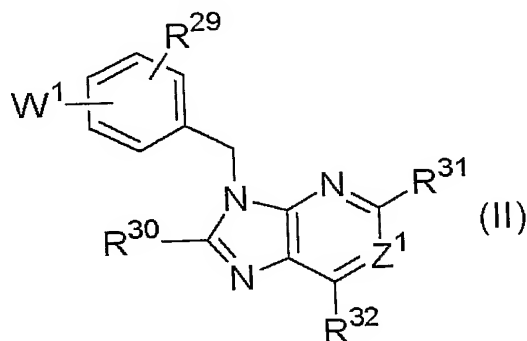
(式中、njは0~3の整数を表し、R¹⁸及びR¹⁹はそれぞれ前記と同義である)である前記 (1) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(8) 前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

(9) 式 (II)

【0033】

【化59】



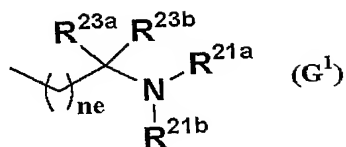
【0034】

{式中、W¹は前記Tと同義であり、Z¹は窒素原子またはCR³³ [式中、R³³は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) を表す] を表し、R²⁹は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、R³⁰、R³¹及びR³²は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) を表す} で表される二環性複素環化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(10) W¹が式 (G¹)

【0035】

【化 6 0】



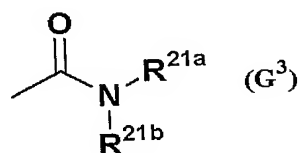
【0036】

(式中、ne、 $\text{R}^{21\text{a}}$ 、 $\text{R}^{21\text{b}}$ 、 $\text{R}^{23\text{a}}$ 及び $\text{R}^{23\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(9)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(11) W^1 が式(G^3)

【0037】

【化 6 1】



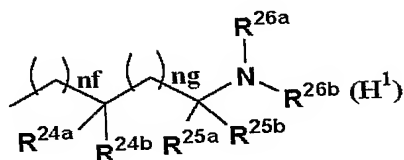
【0038】

(式中、 $\text{R}^{21\text{a}}$ 及び $\text{R}^{21\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(9)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(12) $\text{R}^{21\text{a}}$ 及び $\text{R}^{21\text{b}}$ の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式(H^1)

【0039】

【化 6 2】



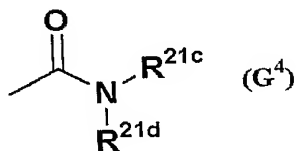
【0040】

(式中、nf、ng、 $\text{R}^{24\text{a}}$ 、 $\text{R}^{24\text{b}}$ 、 $\text{R}^{25\text{a}}$ 、 $\text{R}^{25\text{b}}$ 、 $\text{R}^{26\text{a}}$ 及び $\text{R}^{26\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(10)または(11)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(13) W^1 が式(G^4)

【0041】

【化 6 3】



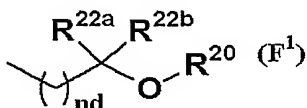
【0042】

(式中、 $\text{R}^{21\text{c}}$ 及び $\text{R}^{21\text{d}}$ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、または $\text{R}^{21\text{c}}$ と $\text{R}^{21\text{d}}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)である前記(9)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(14) W^1 が式(F^1)

【0043】

【化 6 4】



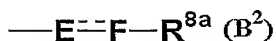
【0044】

(式中、nd、 R^{20} 、 R^{22a} 及び R^{22b} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(15) W^1 が式 (B^2)

【0045】

【化 6 5】



【0046】

(式中、E---F 及び R^{8a} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(16) W^1 が $\text{---NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ (式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

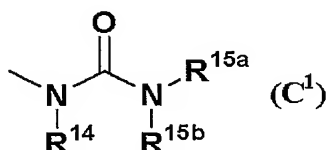
(17) W^1 が ---NHR^{11a} (式中、 R^{11a} は前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(18) W^1 が ---NHR^{11c} [式中、 R^{11c} は置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル (該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない) を表す] である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(19) W^1 が式 (C^1)

【0047】

【化 6 6】



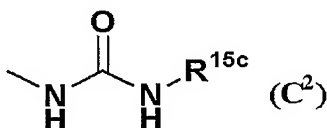
【0048】

(式中、 R^{14} 、 R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(20) W^1 が式 (C^2)

【0049】

【化 6 7】



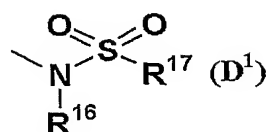
【0050】

(式中、 R^{15c} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) である請求項 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(21) W^1 が式 (D^1)

【0051】

【化68】



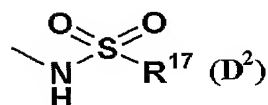
【0052】

(式中、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(22) W^1 が式 (D^2)

【0053】

【化69】



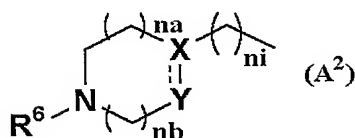
【0054】

(式中、 R^{17} は前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(23) W^1 が式 (A^2)

【0055】

【化70】



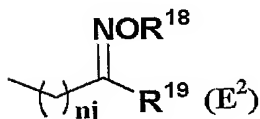
【0056】

(式中、na、nb、ni、 $\text{X}-\text{Y}$ 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(24) W^1 が式 (E^2)

【0057】

【化71】



【0058】

(式中、nj、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(25) R^{29} が水素原子である前記 (9) ~ (24) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(26) R^{30} 、 R^{31} 及び R^{32} が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである前記 (9) ~ (25) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(27) Z^1 が CR^{33} (式中、 R^{33} は前記と同義である) である前記 (9) ~ (26) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(28) Z^1 が CH である前記 (9) ~ (26) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び

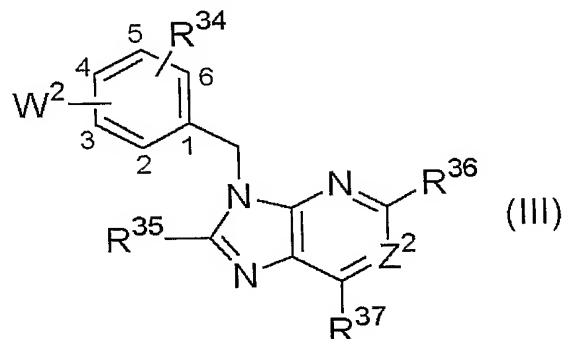
／または治療剤。

(29) 前記 (9) ~ (28) に記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体拮抗剤。

(30) 式 (III)

【0059】

【化72】



【0060】

{式中、 W^2 はベンゼン環の3位、4位または5位に結合し、(i) ホルミル、
(ii) 低級アルキルまたは以下の置換基群Aより選ばれる同一のまたは異なる1~3の置換基で置換された低級アルキル [置換基群A: ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く)]、

(iii) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、

(iv) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

(v) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、

(vi) 置換もしくは非置換のアリール、

(vii) 置換もしくは非置換のアラルキル、

(viii) 置換もしくは非置換のアロイル、

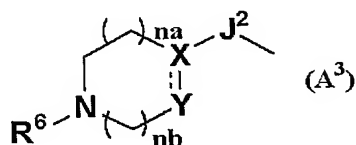
(ix) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く)、

(x) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル (該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない)、

(xi) 式 (A^3)

【0061】

【化73】



【0062】

[式中、 na 、 nb 、 R^6 及び X — Y はそれぞれ前記と同義であり、 J^2 は単結合、カルボニル、 $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ を表す]、

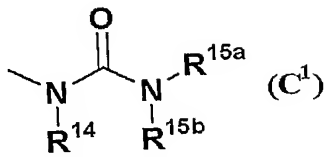
(xii) $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ前記と同義である)、

(xiii) $-OR^{12}$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)、

(xiv) 式 (C^1)

【0063】

【化 7 4】

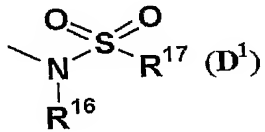


【0064】

(式中、 R^{14} 、 R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記と同義である)、(xv) 式 (D^1)

【0065】

【化 7 5】

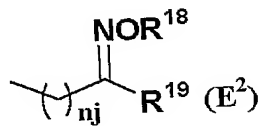


【0066】

(式中、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である)、(xvi) 式 (E^2)

【0067】

【化 7 6】



【0068】

(式中、 n_j 、 R^{18} 及び R^{19} はそれぞれ前記と同義である)、(xvii) 式 (F^1)

【0069】

【化 7 7】

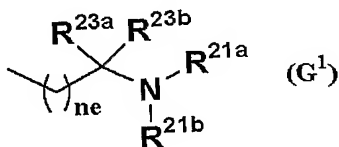


【0070】

(式中、 n_d 、 R^{20} 、 R^{22a} 、 R^{22b} はそれぞれ前記と同義である)、(xviii) 式 (G^1)

【0071】

【化 7 8】

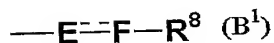


【0072】

(式中、 n_e 、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{23a} 及び R^{23b} はそれぞれと同義である)、または(xix) 式 (B^1)

【0073】

【化79】

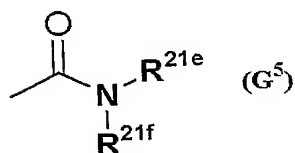


【0074】

(式中、E---F及びR⁸はそれぞれ前記と同義である)を表し、
 R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷及びZ²は、それぞれ前記R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²及びZ¹と同義である。
 但し、Z²が窒素原子であり、R³⁵が水素原子または低級アルキルであり、R³⁶及びR³⁷がそれぞれ水素原子、低級アルキルまたは脂環式複素環基であり、R³⁴が低級アルコキシまたはハロゲン置換低級アルコキシである場合、W²は-OR^{12a} (式中、R^{12a}は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表す)ではなく、
 Z²が窒素原子またはCHであり、R³⁵が水素原子であり、R³⁶及びR³⁷の一方が水素原子であり、もう一方が水素原子、低級アルキルまたはアリールであり、R³⁴が水素原子またはアミノである場合、W²はアミノ及びヒドロキシではなく、
 Z²が窒素原子であり、R³⁵、R³⁶及びR³⁷が水素原子であり、R³⁴が水素原子、ハロゲン、低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである場合、W²は式 (G⁵)

【0075】

【化80】

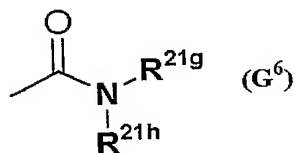


【0076】

[式中、R^{21e}及びR^{21f}は同一または異なって低級アルキル、(置換もしくは非置換の低級シクロアルキル)置換低級アルキル、低級シクロアルキルまたは低級アルキル置換低級シクロアルキルを表す]ではなく、
 Z²がCR^{33a} (式中、R^{33a}は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)である場合、W²は式 (G⁶)

【0077】

【化81】



【0078】

[式中、R^{21g}及びR^{21h}は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、下記の置換基群Bから選ばれる1から3の置換基によって置換された低級シクロアルキル (置換基群B: ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ)、アリール、前記置換基群Bから選ばれる1から3の置換基によって置換されたアリール、アラルキルまたは前記置換基群Bから選ばれる1から3の置換基によって置換されたアラルキルを表す]ではない
 } で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(31) W²が式 (B²)

【0079】

【化 8 2】



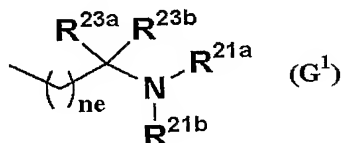
【0080】

(式中、E---F及びR^{8a}はそれぞれ前記と同義である)である前記(30)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(32) W²が式(G¹)

【0081】

【化 8 3】



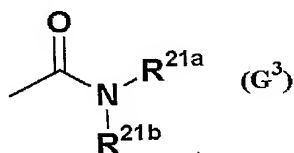
【0082】

(式中、ne、R^{21a}、R^{21b}、R^{23a}及びR^{23b}はそれぞれと同義である)である前記(30)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(33) W²が式(G³)

【0083】

【化 8 4】



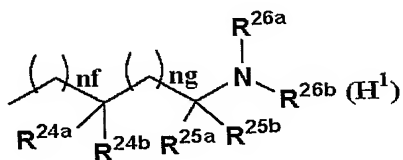
【0084】

(式中、R^{21a}及びR^{21b}はそれぞれ前記と同義である)である前記(30)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(34) R^{21a}及びR^{21b}の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式(H¹)

【0085】

【化 8 5】



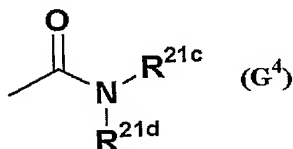
【0086】

(式中、nf、ng、R^{24a}、R^{24b}、R^{25a}、R^{25b}、R^{26a}及びR^{26b}はそれぞれ前記と同義である)である前記(32)または(33)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(35) W²が式(G⁴)

【0087】

【化 8 6】



【0088】

(式中、 R^{21c} 及び R^{21d} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (30) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(36) W^2 が $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (30) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

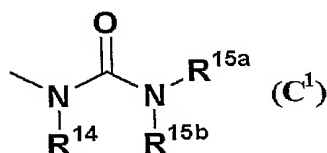
(37) W^2 が $-NHR^{11a}$ (式中、 R^{11a} は前記と同義である) である前記 (30) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(38) W^2 が $-NHR^{11c}$ (式中、 R^{11c} は前記と同義である) である前記 (30) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(39) W^2 が式 (C¹)

【0089】

【化87】



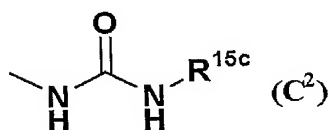
【0090】

(式中、 R^{14} 、 R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (30) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(40) W^2 が式 (C²)

【0091】

【化88】



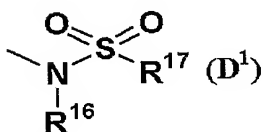
【0092】

(式中、 R^{15c} は前記と同義である) である前記 (30) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(41) W^2 が式 (D¹)

【0093】

【化89】



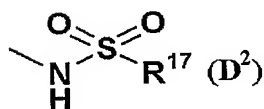
【0094】

(式中、 R^{16} 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (30) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(42) W^2 が式 (D²)

【0095】

【化90】



【0096】

(式中、 R^{17} は前記と同義である)である前記(30)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(43) W^2 が $-NHR^{1d}$ (式中、 R^{1d} は置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニルを表す)である前記(30)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(44) R^{34} が水素原子である前記(30)～(43)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(45) R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである前記(30)～(44)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(46) Z^2 が CR^{33} (式中、 R^{33} は前記と同義である)である前記(30)～(45)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(47) Z^2 がCHである前記(30)～(45)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(48) 前記(30)～(47)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(49) 前記(30)～(47)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

(50) 前記(30)～(47)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

【発明の効果】

【0097】

本発明により、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤等が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0098】

以下、式(I)、(II)または(III)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)、(II)または(III)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)、(II)及び(III)の各基の定義において、

ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

ハロゲン置換低級アルキル及びハロゲン置換低級アルコキシにおけるハロゲンは、前記ハロゲンと同義である。

【0099】

低級アルキルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数1～10のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルコキシ及び低級アルキル置換低級シクロアルキルにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

【0100】

ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級シクロアルキル置換低級アルキル及びハロゲン置換低級アルコキシにおけるアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

低級シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～10の単環性、二環性または三環性のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[3.2.1]オクタニル、アダマンチ

ル等が挙げられる。

【0101】

低級シクロアルキルカルボニル及び低級シクロアルキル置換低級アルキルの低級シクロアルキル部分は前記低級シクロアルキルと同義である。

低級アルキル置換低級シクロアルキル及び(低級アルキル置換低級シクロアルキル)置換低級アルキルにおけるシクロアルキレン部分は、前記低級シクロアルキルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

【0102】

低級アルケニルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数2~10のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、6-ヘプテニル、7-オクテニル、8-ノネニル、9-デセニル等が挙げられる。

スチリルとしては、1-フェニルビニル及び2-フェニルビニルが挙げられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数2~10のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、プロパルギル、3-ブチニル、3-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル、8-ノニニル、9-デシニル等が挙げられる。

。

【0103】

飽和脂肪族環としては、例えば炭素数3~8の飽和脂肪族環、より具体的にはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

アリールとしては、例えば炭素数6~14のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。

【0104】

アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル及びアロイルのアリール部分は前記アリールと同義である。

アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除去したものと同義である。さらにアララルキル及びアララルキルオキシのアリール部分としては前記に加え、例えばアリールとシクロアルキルとが縮合した縮合環から水素原子を一つ除いた基も挙げられ、具体的にはインダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプチル等が挙げられる。

【0105】

フェニレンはフェニルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

ナフチレンはナフチルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリドニル、オキサジアゾリル、ピラジニル等が挙げられる。

【0106】

芳香族複素環カルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル及び芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分は前記芳香族複素環基と同義である。

ヘテロアリレンは前記芳香族複素環基から水素原子を1つ除去したものと同義である。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペ

リジル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、キヌクリジニル、インドリニル、イソインドリニル等が挙げられる。

【0107】

脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基は前記脂環式複素環基から水素原子を1つ除去したものと同義である。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、イソインドリニル等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基（該単環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性芳香族複素環基（該縮環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、より具体的にはピロリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、カルバゾリル等が挙げられる。

【0108】

隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基等が挙げられ、隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、イソインドリニル、パーヒドロアゼピニル等が挙げられる。

【0109】

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル及び置換低級シクロアルキル置換低級アルキルにおける置換基（置換基群C）としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級アルコキシカルボニル、アリーールオキシ、アラールキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル〔該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アリーール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1～3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる）等が挙げられる〕、置換もし

くは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはアリアル等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル（該置換低級シクロアルキルカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはアリアル等が挙げられる）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換低級アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は後記置換基群Dと同義である）、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く。なお、該置換芳香族複素環基における置換基は後記置換基群Dと同義である）、モノもしくはジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）アミノカルボニル〔該モノもしくはジ（置換低級アルキル）アミノカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる）等が挙げられる〕、置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル〔該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる）等が挙げられる〕、 $-C(=NOR^{45})R^{46}$ 〔式中、 R^{45} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換のアリアル（該置換アリアルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる）または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）（該置換芳香族複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる）を表し、 R^{46} は置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換のアリアル（該置換アリアルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる）または置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる）を表す〕等が挙げられ、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル及び置換低級シクロアルキル置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換基に加え、オキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、モノもしくはジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）アミノ〔該モノもしくはジ

(置換低級アルキル)アミノにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、脂環式複素環基等が挙げられる]、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)等が挙げられる)、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ[該モノもしくはジ(置換低級アルキル)アミノにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、脂環式複素環基等が挙げられる]等が挙げられる)であつてもよい。さらに、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル及び置換低級シクロアルキル置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換基に加え、置換もしくは非置換のアリール(該置換低級アリールにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)であつてもよい。

【0110】

前記置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル及び置換低級シクロアルキル置換低級アルキルにおける置換基の定義において、ハロゲン、スチリル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及び低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級シクロアルキル及び低級シクロアルキルカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分、アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分及びアルキレン部分、脂環式複素環基ならびに芳香族複素環基はそれぞれ前記と同義であり、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノ及びモノもしくはジ(低級アルキル)アミノカルボニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、ハロゲン置換低級アルキル及びヒドロキシ置換低級アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。なお、ジ(低級アルキル)アミノ及びジ(低級アルキル)アミノカルボニルの2つの低級アルキル部分は同一でも異なつていてもよい。

【0111】

置換アリール、置換アラルキル、置換アロイル、置換アリールオキシカルボニル、置換アリールスルホニル、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環基、置換芳香族複素環カルボニル、置換芳香族複素環オキシカルボニル、置換芳香族複素環スルホニル、置換フェニレン、置換ナフチレン、置換ヘテロアリレン及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基における置換基(置換基群D)としては、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル及びその等価体(該ホルミルの等価体としては、例えば1,3-ジオキソラン-2-イル等が挙げられる)、カルバモイル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルコキシ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ[該モノもしくはジ(置換低級アルキル)アミノにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、脂環式複素環基等が挙げられる]等が挙げられる]、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル[該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、

ル等が挙げられる)等が挙げられる]、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル(該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルオキシカルボニル(該置換低級シクロアルキルオキシカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル(該置換低級シクロアルキルカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリールオキシ(該置換アリールオキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキル(該置換アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ(該置換アラルキルオキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアロイル(該置換アロイルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の芳香族複素環基(該置換芳香族複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)、置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル(該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)等が挙げられる。また、置換脂環式複素環基及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基における置換基は、前記の置換基に加えオキソであってもよい。

【0112】

置換アリール、置換アラルキル、置換アロイル、置換アリールオキシカルボニル、置換アリールスルホニル、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環基、置換芳香族複素環カルボニル、置換芳香族複素環オキシカルボニル、置換芳香族複素環スルホニル、置換フェニレン、置換ナフチレン、置換ヘテロアリレン及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基における置換基の定義において、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ及び低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級シクロアルキルカルボニル及び低級シクロアルキルオキシカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分、アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分及びアルキレン部分、芳香族複素環基ならびに脂環式複素環基はそれぞれ前記と同義であり、ハロゲン置換低級アルキル及びヒドロキシ置換低級アルキルのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義であり、低級アルカノイルアミノの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

【0113】

隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルバモイル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニル、低級アルキルスルホニル、芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置

換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換基群Cと同義である）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は前記置換基群Cと同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換基群Dと同義である）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換基群Dと同義である）、置換もしくは置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は前記置換基群Dと同義である）、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く。なお、該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換基群Dと同義である）、 $-NR^{38a}R^{38b}$ [式中、 R^{38a} 及び R^{38b} は同一または異なって低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル、芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換基群Cと同義である）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は前記置換基群Cと同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換基群Dと同義である）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換基群Dと同義である）、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は前記置換基群Dにおける置換基と同義である）または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換基群Dと同義である）を表すか、または R^{38a} と R^{38b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基（該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は前記置換基群Dと同義である）を形成する]、 $-CONR^{38c}R^{38d}$ (式中、 R^{38c} 及び R^{38d} は前記 R^{38a} 及び R^{38b} と同義である) 等が挙げられる。

【0114】

前記隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基の定義において、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分、低級シクロアルキル及び低級シクロアルキルカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール及びアラルキルのアリール部分、アラルキルのアルキレン部分、芳香族複素環基及び芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分、脂環式複素環基ならびに隣接する窒素原子と一緒になって形成される複素環基は前記と同義である。

【0115】

化合物 (I)、(II) 及び (III) の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等が挙げられる。薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等のアミノ酸の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

【0116】

好中球性炎症疾患としては、例えば慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性肺損傷 (ALI)、鼻炎、サルコイドーシス、間質性肺炎、肺繊維症、敗血症、関節リウマチ、ベーチェット病、シェーングレン症候群、強皮症、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、血管炎、紅斑、結膜炎、好酸球増多症、ブドウ膜炎、円形脱毛症、湿疹、扁平苔癬、水疱症、天疱瘡、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、食物アレルギー、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、全身性エリテマトーデス、橋本病、ネフローゼ症候群、重症筋無力症、I型糖尿病、好酸球性筋膜炎、高IgE血漿、ライ病、紫

斑病、移植片拒絶、扁平上皮がん、肺がん、嚢胞性繊維症、脳卒中、心臓及び末梢肢における再灌流障害、痛風、過敏性腸症候群等が挙げられる。

【0117】

化合物 (I) 及び (II) 、またはそれらの薬理学的に許容される塩には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体または互変異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤に包含される。

また、化合物 (III) またはその薬理学的に許容される塩には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体または互変異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の二環性複素環化合物に包含される。

【0118】

化合物 (I) 及び (II) 、またはそれらの薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤に包含される。

また、化合物 (III) またはその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の二環性複素環化合物に包含される。

【0119】

次に、化合物 (II) の製造法について説明する。化合物 (III) は化合物 (II) の製造法と同様の方法で製造することができる。

なお、以下の製造法で得られる化合物 [例えば化合物 (II-a) 、化合物 (II-b) 等] には、一部化合物 (II) の範囲に含まれない化合物が含まれる場合もあるが、便宜上これらの化合物番号で示すこととする。

【0120】

以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス 第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition) 、グリーン (T. W. Greene) 、ワッツ (Peter G. M. Wuts) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)] の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

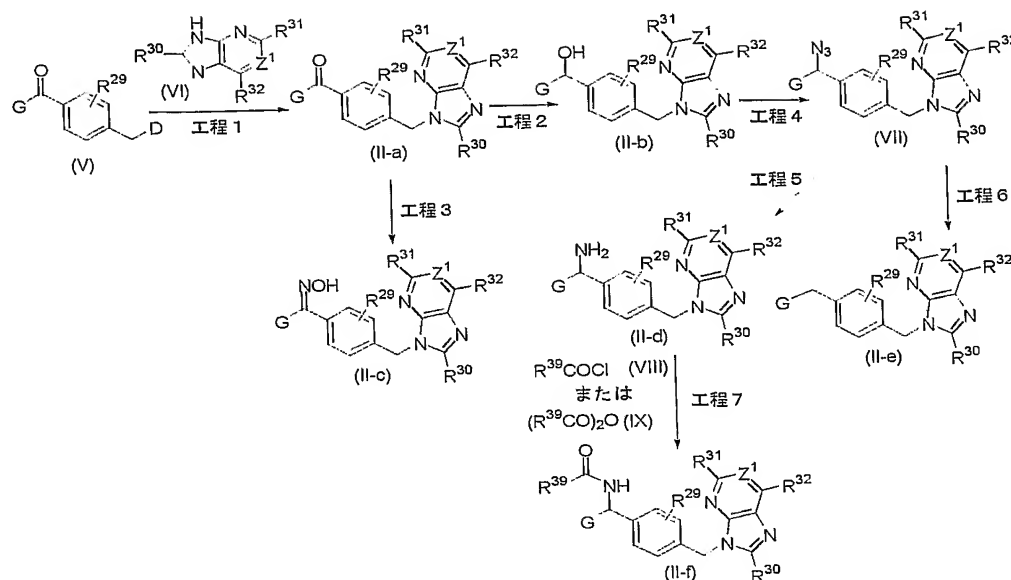
【0121】

化合物 (II) は、例えば、以下の製造法1～15によって製造できる。

製造法1

【0122】

【化91】



【0123】

[式中、 R^{39} 及びGは置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、Dはヨウ素原子、臭素原子または塩素原子を表わし、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である]

工程1

化合物 (II-a) は、市販の化合物 (V) をUS5151435記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。なお、化合物 (VI) は特開平3-95181記載の方法またはそれに準じた方法によって合成することができる。

工程2

化合物 (II-b) は、化合物 (II-a) を溶媒中、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ で、2~4当量の還元剤と10分間から24時間、好ましくは1~3時間反応させることによって製造することができる。

【0124】

還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピル水素化アルミニウムリチウム等を用いることができ、好ましくは水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノール、THFまたはトルエンを用いることができる。

工程3

化合物 (II-c) は、化合物 (II-a) を溶媒中、 0°C から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で、1当量から大過剰量の塩基存在下、1当量から大過剰量のヒドロキシルアミン塩酸塩またはN,O-ビス(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミンと1~48時間反応させることで製造することができる。

【0125】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が例示され、好ましくはピリジン、水素化カリウムが挙げられる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロ

ロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはエタノールまたはピリジンを用いることができる。

工程4

化合物 (II-b) を溶媒中、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~100℃で、1当量から大過剰量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量のジフェニルリン酸アジドと1~48時間反応させることによって化合物 (VII) を合成することができる。

【0126】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を用いることができ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンまたはDBUを用いることができる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、酢酸エチル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンまたはトルエンを用いることができる。

工程5

化合物 (VII) を溶媒中、1~5気圧の水素雰囲気下または1当量から大過剰量のギ酸、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジン存在下、触媒量から1当量の触媒存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で、10分から48時間反応させることによって化合物 (II-d) を合成することができる。

【0127】

触媒としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-アルミナ、ラネーニッケル、白金、酸化白金、リンドライ触媒、ロジウム、ニッケル、ルテニウム等を用いることができ、好ましくはリンドライ触媒を用いることができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

工程6

化合物 (VII) を溶媒中、1~5気圧の水素雰囲気下、あるいは1当量から大過剰量のギ酸、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジン存在下、触媒量から1当量の触媒存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で10分から48時間反応させることにより化合物 (II-e) を製造することができる。

【0128】

触媒としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-アルミナ、ラネーニッケル、白金、酸化白金、リンドライ触媒、ロジウム、ニッケル、ルテニウム等を用いることができ、好ましくはパラジウム-炭素、ラネーニッケルを用いることができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

工程7

化合物 (II-f) は、化合物 (II-d) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の (VIII) または (IX) と0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で10分から48時間反応させることによって合成することができる。

【0129】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、または酸クロ

リドもしくは酸無水物と反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンまたはポリビニルピリジンを用いることができる。

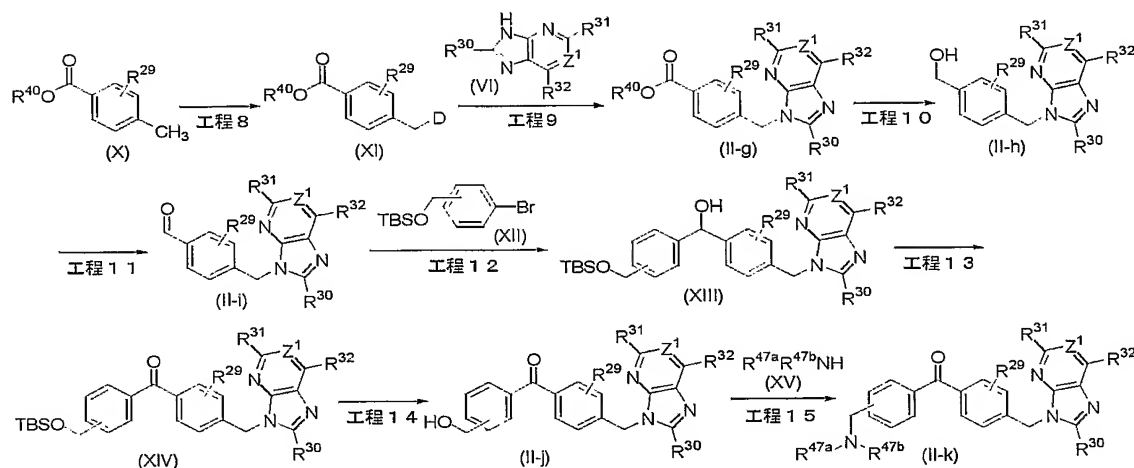
【0130】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

製造法2

【0131】

【化92】



【0132】

(式中、 R^{40} は低級アルキルを表わし、 R^{47a} 及び R^{47b} はそれぞれ前記 R^{11a} 及び R^{11b} と同義であり、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 D 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程8

化合物(XI)は、化合物(X)を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量のハロゲン化剤と、必要により1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基及び/または触媒量から1当量のラジカル開始剤存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~100℃で10分から48時間反応させることによって合成することができる。

【0133】

ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、臭素、塩素、N-ヨードスクシイミド(NIS)、N-ブロモスクシイミド(NBS)、N-クロロスクシイミド(NCS)、1,2-ジヨードエタン、ブロモジメチルスルホニウムブロミド、臭化水素酸ピリジン塩-臭素錯体、臭素-キノリン錯体、テトラブチルアンモニウムブロミド、塩化チオニル、1,2-ジブロモ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン、ピリジン-臭素錯体、塩化ヨウ素、ヨウ化ナトリウム等を用いることができ、好ましくはNBSまたはNCSを用いることができる。

【0134】

塩基としては、例えばジイソプロピルアミン、LDA、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムを用いることができる。

【0135】

ラジカル開始剤としては、例えば α , α -アゾイソブチロニトリル、フェニルアゾトリフェニルメタン等を用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、ヘプタン、ペンタン、ヘキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジエチルエーテル、クロロホルム、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、四塩化炭素、あるいはそれらの混合溶媒を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたは四塩化炭素を用いることができる。

工程9

化合物 (II-g) は、化合物 (XI) をUS5151435記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。

工程10

化合物 (II-h) は、化合物 (II-g) を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

工程11

化合物 (II-i) は、化合物 (II-h) を溶媒中、1当量から大過剰量の酸化剤と、0~100℃、好ましくは室温で10分間から24時間反応させることによって合成することができる。

【0136】

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、三酸化硫黄-ピリジン、DMSO-二塩化オキザリル、オキソン等を用いることができ、好ましくは二酸化マンガンを用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、水、ピリジン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

工程12

化合物 (XIII) は、化合物 (II-i) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量の化合物 (XII) 及び1当量から大過剰、好ましくは1~3当量の塩基と、-100℃から室温、好ましくは-100~0℃で、1分間から48時間、好ましくは1分間から1時間反応させることによって合成することができる。

【0137】

塩基としては、例えばマグネシウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等を用いることができ、好ましくはブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムを用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等を用いることができ、好ましくはTHF、ジエチルエーテルまたはヘキサンを用いることができる。

工程13

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) を工程11と同様な反応に付すことによって合成することができる。

工程14

化合物 (II-j) は、化合物 (XIV) を溶媒中、1~10当量、好ましくは1~3当量の脱保護剤と0~100℃、好ましくは0℃から室温で、1分間から24時間、好ましくは10分間から2時間反応させることによって合成することができる。

【0138】

脱保護剤としては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF)、フッ化水素、フッ化水素ピリジン塩、フッ化セシウム、フッ化カリウム、三フッ化ホウ素エーテル錯体等を用いることができ、好ましくはTBAFまたはフッ化水素を用いることができる。

溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、水、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHFを用いることができる。

工程15

化合物 (II-k) は、化合物 (II-j) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量のハロゲン化剤またはスルホニル化剤と0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~60℃で10分から48時間、好ましくは10分から2時間反応させ、その後、1~10当量、好ましくは1当量~3当量の化合物 (XV) とを、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~60℃で10分から48時間、好ましくは10分から24時間反応させることによって製造することができる。

【0139】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を用いることができ、好ましくはピリジンまたは水素化カリウムを用いることができる。

ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、臭素、塩素、NIS、NBS、NCS、1,2-ジヨードエタン、ブロモジメチルスルホニウムブロミド、臭化水素酸ピリジン塩-臭素錯体、臭素-キノリン錯体、テトラブチルアンモニウムブロミド、塩化チオニル、1,2-ジブロモ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン、ピリジン-臭素錯体、塩化ヨウ素、ヨウ化ナトリウムを用いることができる。

【0140】

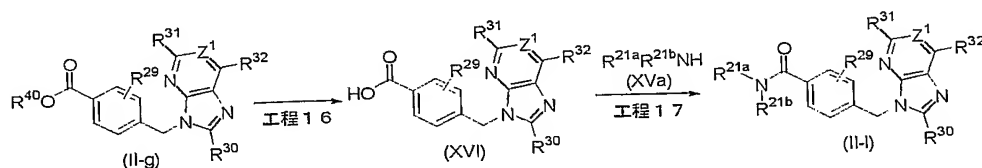
スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホン、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化パラトルエンスルホン等を用いることができる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはエタノールまたはピリジンを用いることができる。

製造法3

【0141】

【化93】



【0142】

(式中、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{40} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程16

化合物 (XVI) は、(II-g) を溶媒中、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から100℃で、1当量から大過剰量の塩基存在下、1~48時間、好ましくは1~3時間反応させることによって合成することができる。

【0143】

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド等を用いることができ、好ましくは水酸化ナトリウムを用いることができる。

溶媒としては、例えば水、THF、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHF、メタノールまたはそれらと水の混合溶媒を用いることができる。

工程17

化合物 (XVI) を塩基性溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~20当量のハロゲン化剤と、-10~100℃、好ましくは室温で10分から24時間反応させることによって相当

する酸ハロゲン化物を合成することができる。

【0144】

塩基性溶媒としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、それらの混合溶媒等を用いるか、またはジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を混合して用いることができ、好ましくはピリジンを用いることができる。

【0145】

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンを用いることができ、好ましくは塩化チオニルを用いることができる。

次に、得られた酸ハロゲン化物を溶媒中、必要により1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物(XVa)と、-30℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0℃から室温で、1分から24時間、好ましくは30分から2時間反応させることによって化合物(II-1)を合成することができる。

【0146】

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を用いることができ、好ましくはピリジンまたはトリエチルアミンを用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等を用いることができる。

【0147】

化合物(II-1)の合成は、ペプチド化学で常用される手法を用いて行うこともできる。すなわち、化合物(XVI)を溶媒中、0.5~10当量の縮合剤存在下、1~10当量の化合物(XVa)と、0~50℃で、10分から70時間反応させることによって化合物(II-1)を合成することができる。

縮合剤としては、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド結合ポリスチレンレジン(EDCレジン)等が挙げられる。EDCレジンとは文献「テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters) 34巻、48号、7685頁 (1993年)」記載の方法で製造することができる。

【0148】

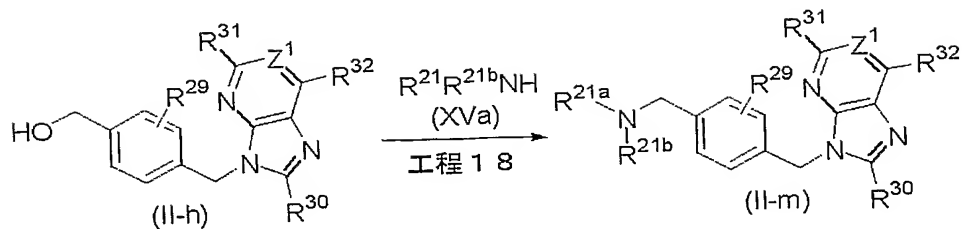
溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等を用いることができ、好ましくはDMFまたはTHF等を用いることができる。

またこの時、N-ヒドロキシこはく酸イミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることもできる。

製造法4

【0149】

【化 9 4】



【0150】

(式中、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

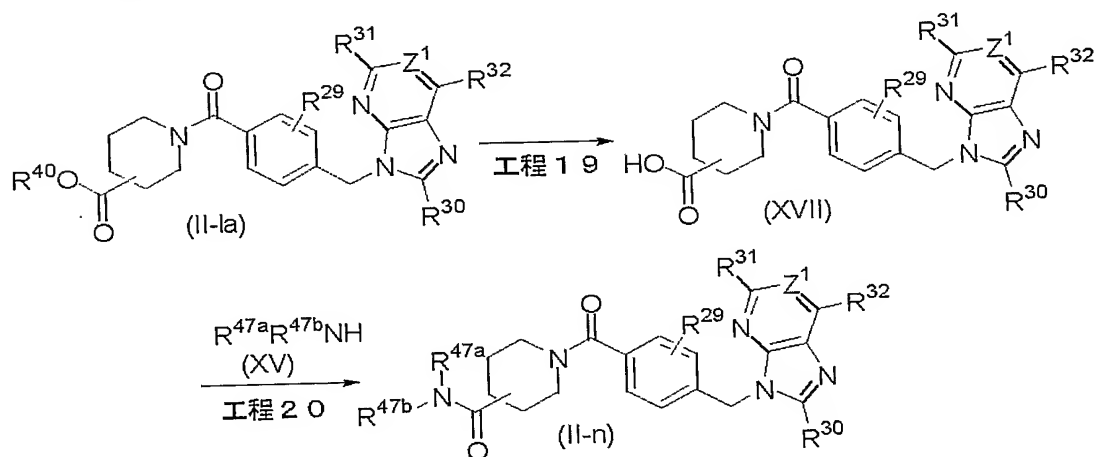
工程18

化合物 (II-m) は、化合物 (II-h) を製造法2の工程15と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法5

【0151】

【化 9 5】



【0152】

(式中、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{40} 、 R^{47a} 、 R^{47b} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程19

化合物 (XVII) は、製造法3の工程17に準じて得られる化合物 (II-la) を製造法3の工程16と同様な反応に付すことによって合成することができる。

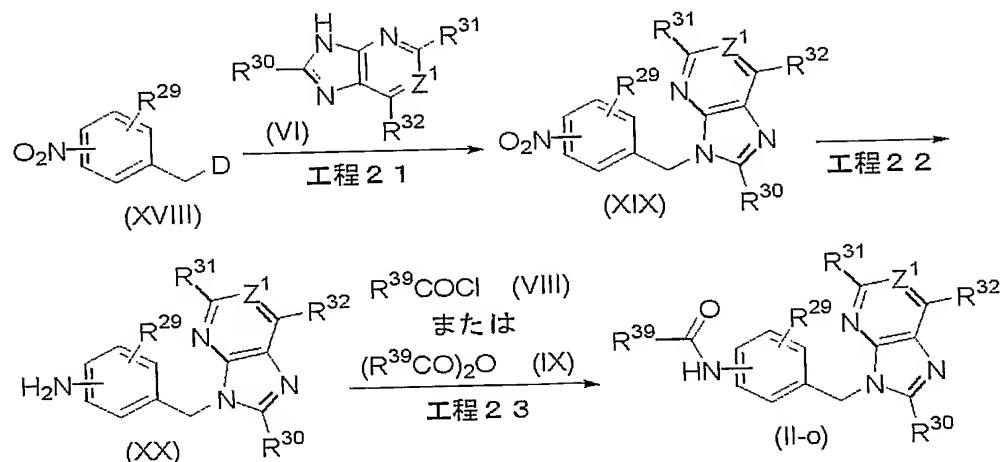
工程20

化合物 (II-n) は、化合物 (XVII) を製造法3の工程17と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法6

【0153】

【化 9 6】



【0154】

(式中、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{39} 、D及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程21

化合物 (XIX) は、市販の化合物 (XVIII) をUS5151435記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。

工程22

化合物 (XX) は、化合物 (XIX) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の還元剤存在下、必要により触媒量から大過剰の無機化合物または酸を加え、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で、10分から48時間反応させることによって合成することができる。

【0155】

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

還元剤としては、例えばスズ(0)、塩化スズ(II)、塩化チタン(III)、塩化クロム(II)、亜鉛、鉄、ニッケル、ヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等を用いることができ、好ましくは塩化スズ(II)、塩化チタン(III)、鉄を用いることができる。

【0156】

無機化合物としては、例えば塩化ニッケル(II)、ラネーニッケル、塩化コバルト(II)等を用いることができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができ、好ましくは塩酸を用いることができる。

また、化合物 (XX) は化合物 (XIX) を製造法1の工程5と同様な反応に付すことによって合成することができる。

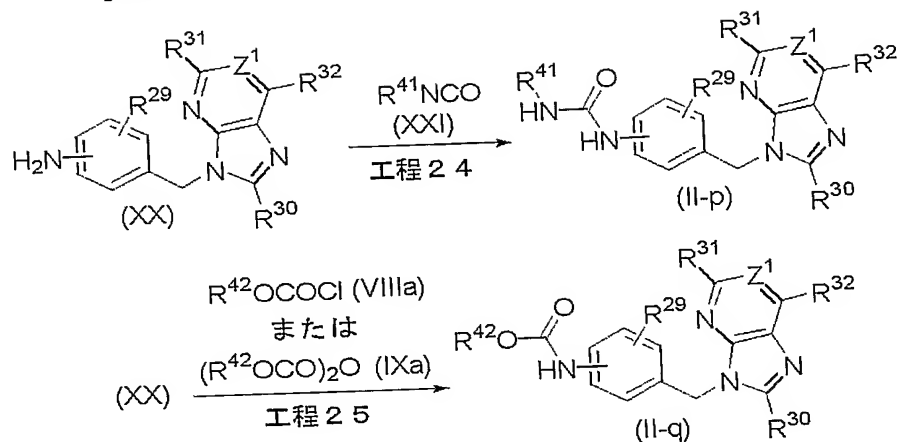
工程23

化合物 (II-o) は、化合物 (XX) を製造法1の工程7と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法7

【0157】

【化 9 7】



【0158】

(式中、 R^{41} 及び R^{42} はそれぞれ前記 R^{39} と同義であり、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程24

化合物 (II-p) は、溶媒中、必要により1当量から大過剰量、好ましくは1~10 当量の塩基存在下、化合物 (XX) を、1当量から大過剰量、好ましくは1~5当量の化合物 (XXI) と、0 °Cから使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120 °Cで、10分間から48時間反応させることによって合成することができる。

【0159】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、あるいはイソシアネートと反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができる。

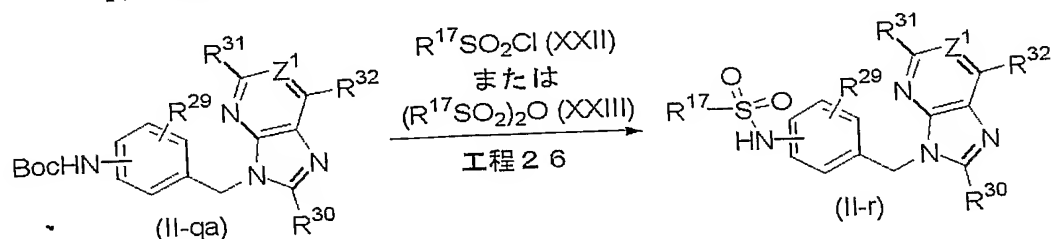
溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

工程25

化合物 (II-q) は、化合物 (XX) 及び化合物 (VIIIa) または化合物 (IXa) を製造法1の工程7と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法8

【化 9 8】



【0160】

(式中、 R^{17} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程26

化合物 (II-r) は、溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基存在下、製造法7の工程25に準じて得られる化合物 (II-qa) を1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物 (XXII) または化合物 (XXIII) と、0 °Cから使用する溶媒の沸点の間の

温度、好ましくは室温から120℃で、10分から48時間反応させ、続いて溶媒中、大過剰量の酸と0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で、10分から48時間反応させることによって合成することができる。

【0161】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、あるいは化合物(XXII)または化合物(XXIII)と反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミン、カリウムtert-ブトキシドまたはジイソプロピルアミノメチルポリスチレンを用いることができる。

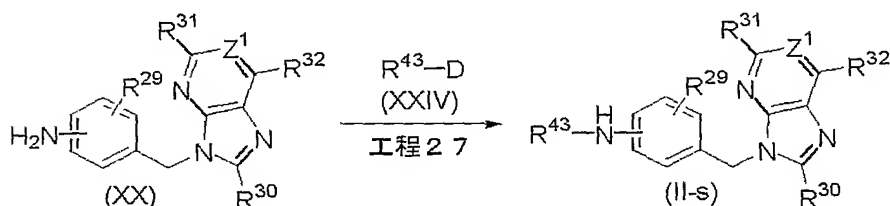
【0162】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

製造法9

【0163】

【化99】



【0164】

[式中、 R^{43} は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表わし、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、D及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である]

工程27

化合物(II-s)は、化合物(XX)及び1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物(XXIV)を、溶媒中、触媒量から3当量のパラジウム化合物及び1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基、さらに必要により触媒量から1当量の有機リン化合物の存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から140℃で10分から48時間反応させることによって合成することができる。この時、0.2~5当量、好ましくは1当量の塩化リチウム、塩化カリウム、酸化銀、酸化銅、硝酸銀、酢酸銀等の無機化合物を添加してもよい。

【0165】

パラジウム化合物としては、例えば塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)等を用いることができ、好ましくは塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いることができる。

【0166】

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリオルトトルイルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフリルホスフィン、2,2-ビスジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフチル、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン、亜リン酸トリメチル等を用いることができる、好ましくはトリ-tert-ブチルホスフィン、トリフリルホスフィンを用いることができる。

【0167】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、N-メチルモルホリン、DBU等を用いることができる、好ましくはナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドまたはカリウムtert-ブトキシドを用いることができる。

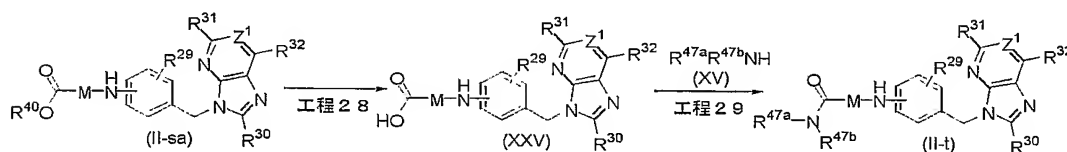
【0168】

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサン等を用いることができる、好ましくはTHF、DMFまたはトルエンを用いることができる。

製造法10

【0169】

【化100】



【0170】

[式中、Mは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表し、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{40} 、 R^{47a} 、 R^{47b} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である]

工程28

化合物(XXV)は、製造法9の工程27に準じて得られる化合物(II-sa)を製造法5の工程19と同様な反応に付すことによって合成することができる。

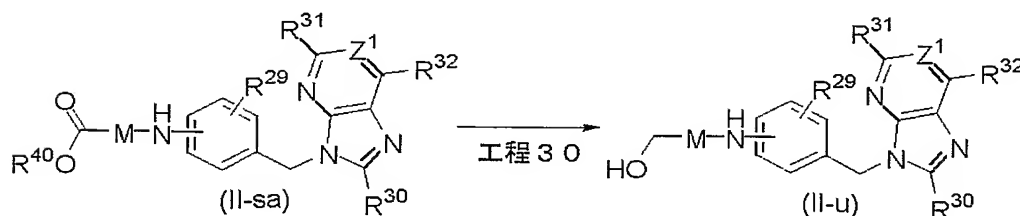
工程29

化合物(II-t)は、化合物(XXV)を製造法5の工程20と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法11

【0171】

【化101】



【0172】

(式中、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{40} 、M及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

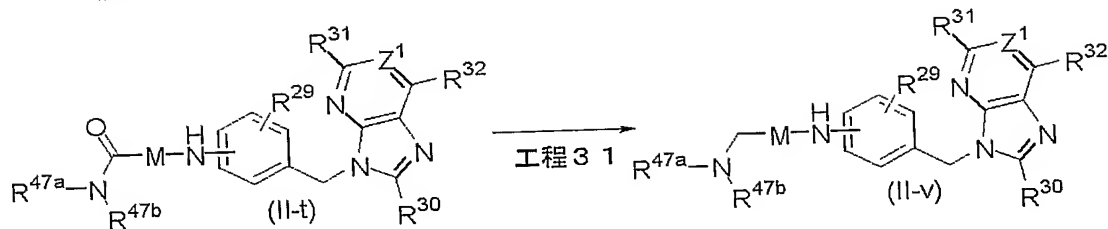
工程30

化合物(II-u)は、製造法9の工程27に準じて得られる化合物(II-sa)を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法12

【0173】

【化102】



【0174】

(式中、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{47a} 、 R^{47b} 、 M 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

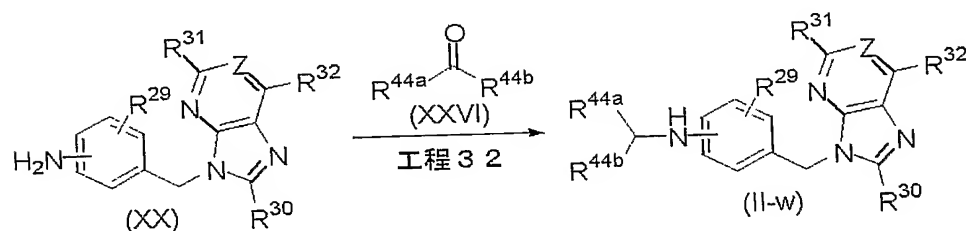
工程31

化合物 (II-v) は、化合物 (II-t) を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法13

【0175】

【化103】



【0176】

(式中、 R^{44a} 及び R^{44b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表すか、または R^{44a} と R^{44b} が一緒になって置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを形成し、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程32

化合物 (II-w) は、溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量の還元剤存在下、化合物 (XX) 及び1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物 (XXVI) を、-78~100℃、好ましくは0~50℃で、10分から24時間反応させることによって合成することができる。また、この反応は、必要により触媒量から大過剰量、好ましくは0.5~5当量の酸を添加してもよい。

【0177】

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等を用いることができ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

酸としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸等を用いることができ、好ましくは酢酸を用いることができる。

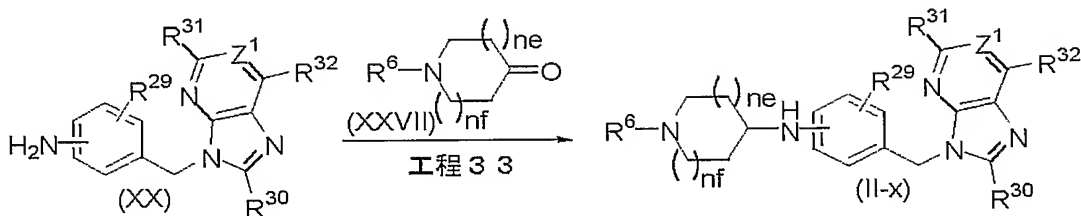
【0178】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ヘキサン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHFまたはジクロロメタンを用いることができる。

製造法14

【0179】

【化104】



【0180】

(式中、ne及びnfはそれぞれ前記na及びnbと同義であり、 R^6 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

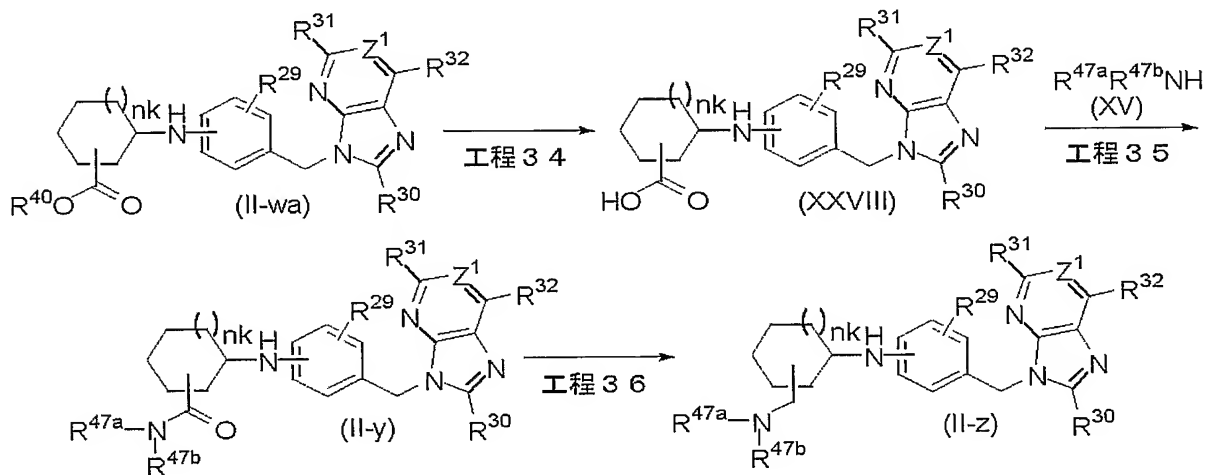
工程33

化合物(II-x)は、化合物(XX)及び化合物(XXVII)を製造法13の工程32と同様な反応に付することによって合成することができる。

製造法15

【0181】

【化105】



【0182】

(式中、nkは0~3の整数を表わし、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{43} 、 R^{47a} 、 R^{47b} 及び Z^1 はそれぞれ前記と同義である)

工程34

化合物(XXVIII)は、製造法13の工程32に準じて得られる化合物(II-wa)を製造法3の工程16と同様な反応に付することによって合成することができる。

工程35

化合物(II-y)は、化合物(XXVIII)及び化合物(XV)を製造法3の工程17と同様な反応に付することによって合成することができる。

工程36

化合物(II-z)は、化合物(II-y)を製造法1の工程2と同様な反応に付することによって合成することができる。

【0183】

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。さらに一般的な並列合成法で常用される精製法、例えば、スカベンジャーレジン、イオン交換レジンを用いて精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

【0184】

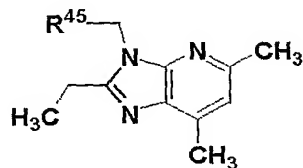
化合物(II)及び(III)の塩を取得したい場合には、化合物(II)及び(III)の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物(II)及び(III)が遊離の形で得られるときは、化合物(II)及び(III)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離・精製すればよい。

以下、第1表～第15表に、本発明に用いられる化合物(III)の具体例を示すが、本発明はこれらの化合物に限定されることはない。

【0185】

【表1】

第1表(1)



| 化合物番号 | R ⁴⁵ — | 化合物番号 | R ⁴⁵ — |
|-------|-------------------|-------|-------------------|
| 1 | | 7 | |
| 2 | | 8 | |
| 3 | | 9 | |
| 4 | | 10 | |
| 5 | | 11 | |
| 6 | | 12 | |

【0186】

【表 2】

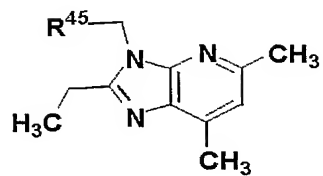
第1表(2)

| 化合物番号 | R ⁴⁵ — |
|-------|-------------------|
| 13 | |
| 14 | |
| 15 | |
| 16 | |
| 17 | |
| 18 | |

【0187】

【表 3】

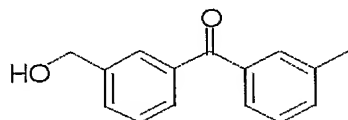
第1表(3)



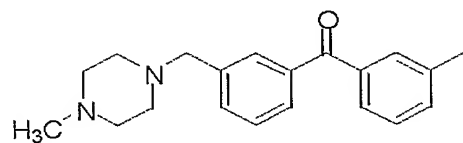
化合物番号

R⁴⁵

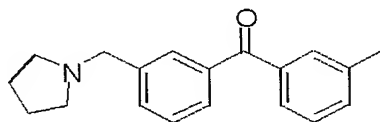
19



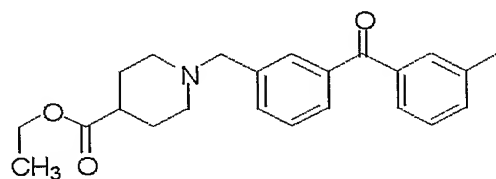
20



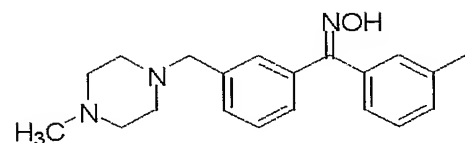
21



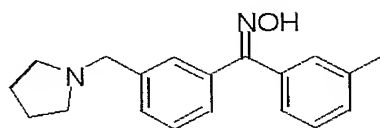
22



23



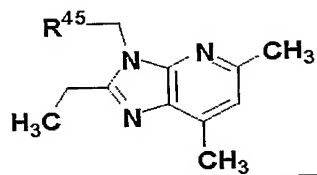
24



【0188】

【表 4】

第1表(4)

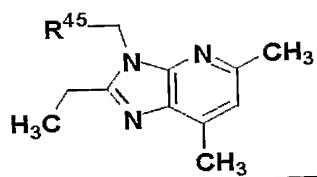


| 化合物番号 | R ⁴⁵ |
|-------|-----------------|
| 25 | |
| 26 | |
| 27 | |
| 28 | |
| 29 | |
| 30 | |

【0189】

【表 5】

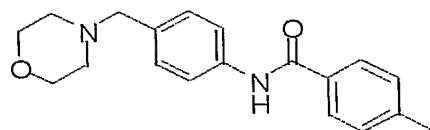
第1表(5)



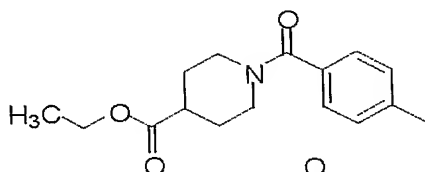
化合物番号

R⁴⁵—

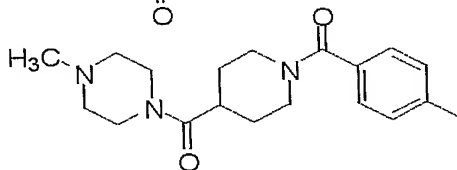
31



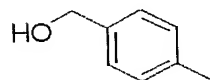
32



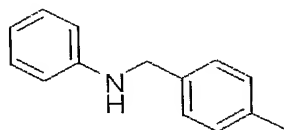
33



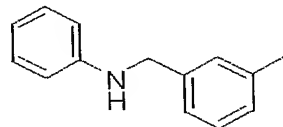
34



35



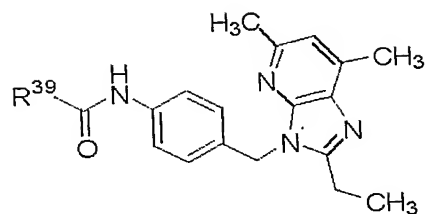
36



【0190】

【表 6】

第2表(1)

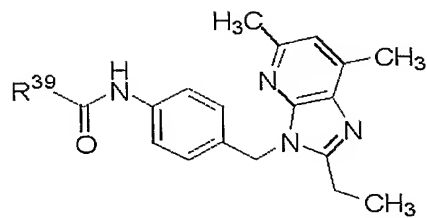


| 化合物 番号 | •R ³⁹ | 分析値 |
|-----------|------------------|-------------------------------|
| 37 | | MS m/z 403 (M+H) ⁺ |
| 38 | | MS m/z 419 (M+H) ⁺ |
| 39 | | MS m/z 385 (M+H) ⁺ |
| 40 | | MS m/z 415 (M+H) ⁺ |
| 41 | | MS m/z 399 (M+H) ⁺ |
| 42 | | MS m/z 415 (M+H) ⁺ |
| 43 | | MS m/z 453 (M+H) ⁺ |
| 44 | | MS m/z 457 (M+H) ⁺ |
| 45 | | MS m/z 429 (M+H) ⁺ |

【0191】

【表 7】

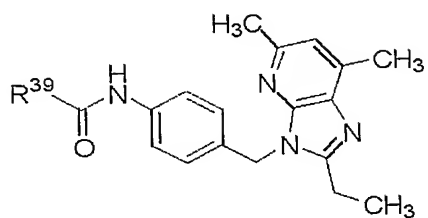
第2表(2)



| 化合物 番号 | $-R^{39}$ | 分析値 |
|-----------|----------------|-------------------------------|
| 46 | $-\text{CH}_3$ | MS m/z 323 (M+H) ⁺ |
| 47 | | MS m/z 353 (M+H) ⁺ |
| 48 | | MS m/z 337 (M+H) ⁺ |
| 49 | | MS m/z 425 (M+H) ⁺ |
| 50 | | MS m/z 377 (M+H) ⁺ |
| 51 | | MS m/z 405 (M+H) ⁺ |
| 52 | | MS m/z 375 (M+H) ⁺ |
| 53 | | MS m/z 435 (M+H) ⁺ |
| 54 | | MS m/z 391 (M+H) ⁺ |

【表 8】

第2表(3)

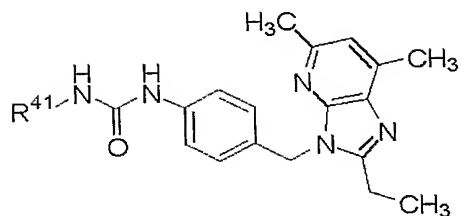


| 化合物 番号 | -R ³⁹ | 分析値 |
|-----------|---|-------------------------------|
| 55 | <p>Chemical structure of a 2-ethylthiophene ring.</p> | MS m/z 405 (M+H) ⁺ |
| 56 | <p>Chemical structure of a 2-methylpyridine ring.</p> | MS m/z 386 (M+H) ⁺ |
| 57 | <p>Chemical structure of a 2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran ring.</p> | MS m/z 429 (M+H) ⁺ |
| 58 | <p>Chemical structure of a cyclopropyl ring.</p> | MS m/z 349 (M+H) ⁺ |
| 59 | <p>Chemical structure of a 1-methylbicyclo[2.2.1]heptane ring.</p> | MS m/z 443 (M+H) ⁺ |
| 60 | <p>Chemical structure of a 4-cyanophenyl ring.</p> | MS m/z 410 (M+H) ⁺ |

【0193】

【表 9】

第3表(1)

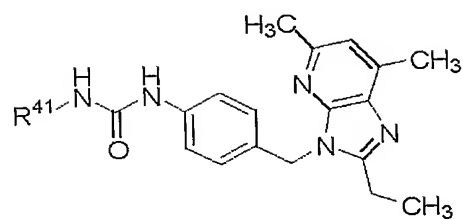


| 化合物 番号 | $-R^{41}$ | 分析値 |
|-----------|-----------|-------------------------------|
| 61 | | MS m/z 434 (M+H) ⁺ |
| 62 | | MS m/z 400 (M+H) ⁺ |
| 63 | | MS m/z 430 (M+H) ⁺ |
| 64 | | MS m/z 414 (M+H) ⁺ |
| 65 | | MS m/z 468 (M+H) ⁺ |
| 66 | | MS m/z 425 (M+H) ⁺ |
| 67 | | MS m/z 450 (M+H) ⁺ |
| 68 | | MS m/z 445 (M+H) ⁺ |
| 69 | | MS m/z 414 (M+H) ⁺ |

【0194】

【表 10】

第3表(2)

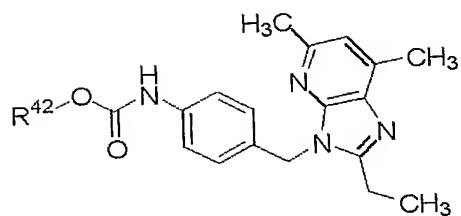


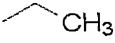
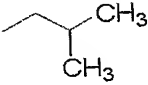

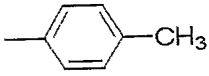
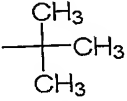
| 化合物 番号 | -R ⁴¹ | 分析値 |
|-----------|------------------|-------------------------------|
| 70 | | MS m/z 352 (M+H) ⁺ |
| 71 | | MS m/z 440 (M+H) ⁺ |
| 72 | | MS m/z 406 (M+H) ⁺ |
| 73 | | MS m/z 366 (M+H) ⁺ |
| 74 | | MS m/z 408 (M+H) ⁺ |
| 75 | | MS m/z 418 (M+H) ⁺ |

【0195】

【表 11】

第4表

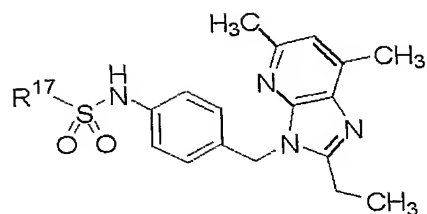


| 化合物 番号 | $-R^{42}$ | 分析値 |
|-----------|---|-------------------------------|
| 76 | $-\text{CH}_3$ | MS m/z 339 (M+H) ⁺ |
| 77 |  CH_3 | MS m/z 353 (M+H) ⁺ |
| 78 |  CH_3 | MS m/z 381 (M+H) ⁺ |
| 79 |  CH_3 | MS m/z 409 (M+H) ⁺ |
| 80 |  CH_3 | MS m/z 415 (M+H) ⁺ |
| 81 |  CH_3 | MS m/z 381 (M+H) ⁺ |

【0196】

【表 12】

第5表(1)

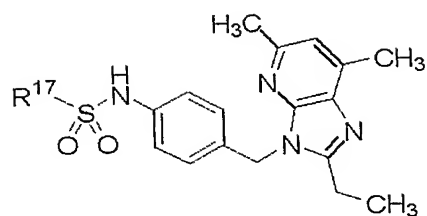


| 化合物 番号 | $-R^{17}$ | 分析値 |
|-----------|-----------|-------------------------------|
| 82 | | MS m/z 401 (M+H) ⁺ |
| 83 | | MS m/z 387 (M+H) ⁺ |
| 84 | | MS m/z 421 (M+H) ⁺ |
| 85 | | MS m/z 451 (M+H) ⁺ |
| 86 | | MS m/z 439 (M+H) ⁺ |
| 87 | | MS m/z 489 (M+H) ⁺ |
| 88 | | MS m/z 471 (M+H) ⁺ |
| 89 | | MS m/z 466 (M+H) ⁺ |
| 90 | | MS m/z 490 (M+H) ⁺ |

【0197】

【表 13】

第5表(2)

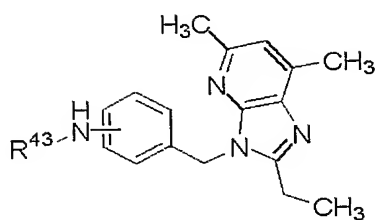


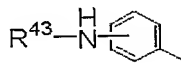
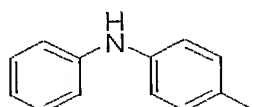
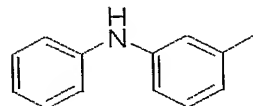
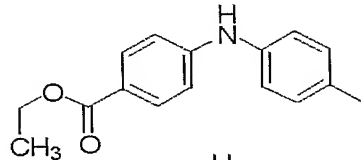
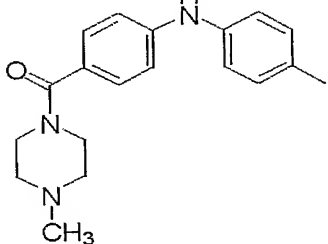

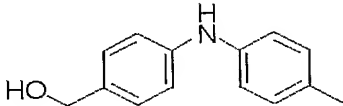
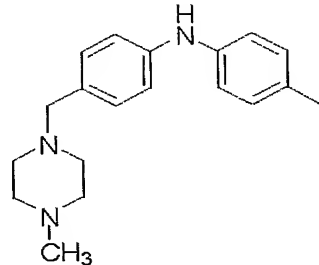
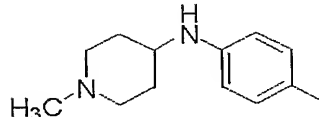
| 化合物 番号 | $-R^{17}$ | 分析値 |
|-----------|-----------|-------------------------------|
| 91 | | MS m/z 505 (M+H) ⁺ |
| 92 | | MS m/z 514 (M+H) ⁺ |
| 93 | | MS m/z 471 (M+H) ⁺ |
| 94 | | MS m/z 463 (M+H) ⁺ |
| 95 | | MS m/z 373 (M+H) ⁺ |
| 96 | | MS m/z 435 (M+H) ⁺ |

【0198】

【表 14】

第6表

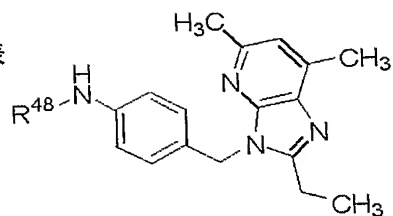


| 化合物 番号 | R^{43} -NH-  |
|-----------|---|
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |
| 100 |  |
| 化合物 番号 | R^{43} -NH-  |
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |

【0199】

【表 15】

第7表

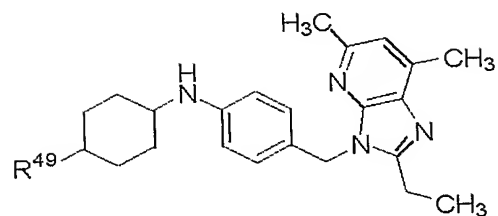


| 化合物 番号 | $-R^{48}$ |
|-----------|-----------|
| 104 | |
| 105 | |
| 106 | |
| 107 | |
| 108 | |

【0200】

【表 16】

第8表

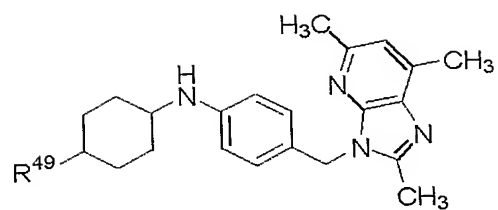


| 化合物 番号 | R ⁴⁹ — | 化合物 番号 | R ⁴⁹ — |
|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| 109 | | 117 | |
| 110 | | 118 | |
| 111 | | 119 | |
| 112 | | 121 | |
| 113 | | 122 | |
| 114 | | 123 | |
| 115 | | 124 | |
| 116 | | | |

【0201】

【表 17】

第9表

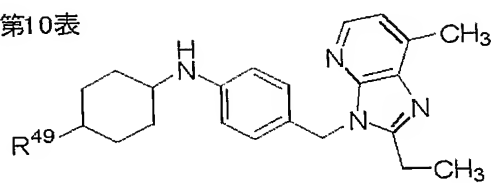


| 化合物 番号 | R ⁴⁹ — | 化合物 番号 | R ⁴⁹ — |
|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| 125 | | 131 | |
| 126 | | 131-I | |
| 127 | | 131-II | |
| 128 | | 131-III | |
| 129 | | 131-IV | |
| 130 | | | |

【0202】

【表 18】

第10表

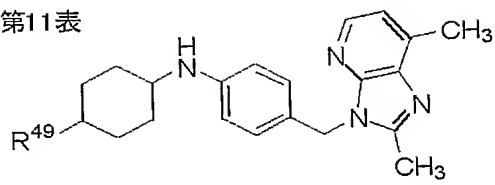


| 化合物 番号 | R^{49} — |
|-----------|--|
| 132 | <p>Chemical structure of R^{49} for compound 132: a 4-(acetamido)morpholine group.</p> |
| 133 | <p>Chemical structure of R^{49} for compound 133: a 1-methyl-4-(acetamido)piperidine group.</p> |
| 134 | <p>Chemical structure of R^{49} for compound 134: a 4-(acetamido)pyrrolidine group.</p> |
| 135 | <p>Chemical structure of R^{49} for compound 135: a 4-ethanaminomorpholine group.</p> |

【0203】

【表 19】

第11表

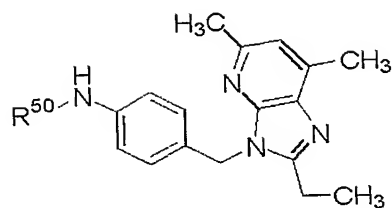


| 化合物 番号 | R^{49} — |
|-----------|------------|
| 136 | |
| 137 | |
| 138 | |
| 139 | |

【0204】

【表 20】

第12表

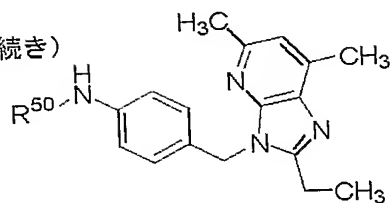


| 化合物 番号 | R ⁵⁰ — | 化合物 番号 | R ⁵⁰ — |
|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| 140 | | 144 | |
| 141 | | 145 | |
| 142 | | 146 | |
| 143 | | 147 | |

【0205】

【表 21】

第12表(続き)

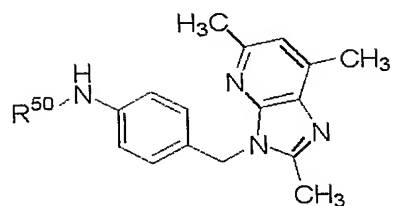


| 化合物 番号 | R ⁵⁰ — |
|-----------|-------------------|
| 148 | |
| 149 | |
| 150 | |
| 151 | |
| 152 | |
| 153 | |
| 154 | |
| 155 | |
| 156 | |

【0206】

【表 22】

第13表

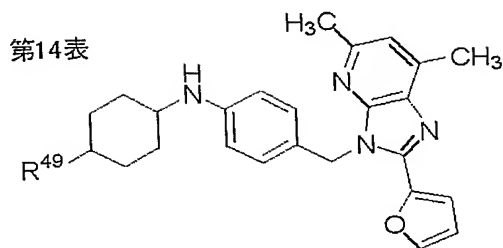


| 化合物 番号 | R ⁵⁰ — |
|-----------|-------------------|
| 157 | |
| 158 | |
| 159 | |
| 160 | |
| 161 | |

【0207】

【表 23】

第14表

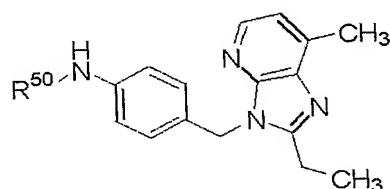


| 化合物 番号 | R ⁴⁹ — |
|-----------|-------------------|
| 162 | |
| 163 | |

【0208】

【表 24】

第15表



| 化合物 番号 | R ⁵⁰ — |
|-----------|-------------------|
| 164 | |
| 165 | |
| 166 | |

【0209】

次に化合物 (I)、(II) または (III) の薬理作用について試験例で説明する。

好中球性炎症疾患治療剤のスクリーニング法に用いる動物は、特に限定されないが、例えばヒトを除く哺乳動物等が挙げられる。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 中の好中球浸潤を誘発する物質としては、特に限定されないが、リソホスファチジルコリン (Lysophosphatidylcholine; LPC) 等が挙げられる。

試験例1: GPR4受容体拮抗作用

W003/087366記載の方法に準じて、ヒトGPR4のアッセイ細胞の構築を行った。本アッセイ細胞を用いることにより、ヒトGPR4の構成活性をレポーター（ホタル・ルシフェラーゼ）の活性で検出することができる。

【0210】

ヒトGPR4誘導発現プラスミドpAGal9-GPR4 (2 μ g; W003/087366) 及びレポータープラスミドpACREpluc (2 μ g; W003/087366) を、エレクトロポレーション法により、 6×10^6 細胞のKJMGER8 (W003/087366) に共導入した。該形質転換株を8 mLのRPMI1640・ITPSG培地 [6 mmol/L L-グルタミン (インビトロジェン社製)、100 units/ml ペニシリン (インビトロジェン社製)、100 μ g/ml ストレプトマイシン (インビトロジェン社製)、10 mmol/L N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸 (HEPES) (ナカライテスク製)、3 μ g/ml インシュリン (シグマ社製)、5 μ g/ml トランスフェリン (シグマ社製)、5 mmol/L ピルビン酸ナトリウム (和光純薬製)、125 nmol/L 亜セレン酸 (ナカライテスク製)、1 mg/ml ガラクトース (ナカライテスク製) を含むRPMI培地 (日水製薬社製)] に懸濁し、CO₂ インキュベーター中、37 °Cで24時間培養した。培養後、ブラストサイジンS (フナコシ製、2.0 μ g/ml)、ハイグロマイシンB (和光純薬製、300 μ g/ml) 及びジェネティシン (ナカライテスク製、500 μ g/ml) を添加し、さらに14日間培養して安定形質転換株 (GPR4アッセイ細胞と呼ぶ) を取得した。該形質転換株を、ブラストサイジンS (フナコシ製、2.0 μ g/ml)、ハイグロマイシンB (和光純薬製、300 μ g/ml) 及びジェネティシン (ナカライテスク製、500 μ g/ml) を含むRPMI1640・ITPSG培地で継代した。

【0211】

同様に、コントロールプラスミドpAGal9-nd (2 μ g; W003/087366) 及びレポータープラスミドpACREpluc (2 μ g; W003/087366) をKJMGER8に共導入し、安定形質転換株 (コントロール細胞と呼ぶ) を取得した。

得られたヒトGPR4のアッセイ細胞 (該アッセイ細胞は17 β -エストラジオールの刺激によりGPR4を発現する) を白色プレートに1ウェル当たり10⁵個播種し、反応液中10 nmol/Lになるように17 β -エストラジオール (17 β -estradiol、シグマ社製) を培地で希釈したものと試験化合物1 μ mol/Lを加え、37 °C、5% CO₂ インキュベーター中で6 時間反応させた。その後、Steady Glo Luciferase Assay System (Promega社製) 溶液を加えて反応を停止し、トップカウント (Packard, Meriden, CT, USA) で1秒間の発光量を測定した。

【0212】

試験化合物の活性 (GPR4受容体拮抗作用) は、下の式に示す通り17 β -エストラジオール添加時と非添加時のカウント数 (count per second) をもとに算出した阻害率で表した。

【0213】

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \left\{ 1 - \left(\frac{A-B}{C-B} \right) \right\} \times 100$$

【0214】

式中、A、B及びCはそれぞれ以下の数値を表す。

A: 17 β -エストラジオール及び試験化合物を添加時のカウント数

B: 17 β -エストラジオール及び試験化合物の両方とも非添加時のカウント数

C: 17 β -エストラジオールのみ添加時のカウント数

結果を第8表に示す。

【0215】

【表 25】

第 8 表

| 化合物番号 | 阻害率(%) |
|-------|--------|
| 1 | 31 |
| 24 | 34 |
| 53 | 74 |
| 81 | 77 |
| 97 | 45 |
| 98 | 37 |
| 118 | 97 |
| 143 | 97 |
| 158 | 83 |

【0216】

以上の結果より、本発明の化合物が、GPR4受容体拮抗剤として有用であることが示された。

試験例2：LPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用

7週齢の雄性BALB/cマウスに0.1% 牛血清アルブミン水溶液に溶解した1 mg/mL LPC溶液もしくは0.1% 牛血清アルブミン水溶液（陰性対照群）0.1 mLを気管内投与して、6時間後に肺胞洗浄を行い、回収したBALF中の好中球浸潤を評価した。0.5% メチルセルロース水溶液（溶媒）に化合物53または化合物81を懸濁し、LPC投与1時間前に100 mg/kgを経口投与した。また陽性対照群には試験化合物懸濁液の代わりに溶媒を投与した。好中球の浸潤は、回収したBALF中の総細胞数を自動血球数測定装置（Celltac α MEK-6158；日本光電、東京）で測定した後、Cytospin 3（Shandon, Inc., Pittsburgh, PA, USA）で作製し、顕微鏡下に好中球数をカウントした。細胞数は総細胞数に好中球の百分率を乗じて算出した。試験は化合物53の場合は各群6匹、化合物81の場合は各群6または7匹のマウスを用いて実施した。

【0217】

結果を図1及び図2に示す。

陽性対照群と比べ、化合物53、化合物81投与群では好中球数の増加がそれぞれ47%、42%抑制された。

試験例3：LPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用

7週齢の雄性BALB/cマウスに0.1% 牛血清アルブミン水溶液に溶解した1 mg/mL LPC溶液もしくは0.1% 牛血清アルブミン水溶液（陰性対照群）0.1 mLを気管内投与して、6時間後に肺胞洗浄を行い、回収したBALF中の好中球浸潤を評価した。0.5% メチルセルロース水溶液（溶媒）に化合物118または化合物160を懸濁し、LPC投与1時間前に10 mg/kgを経口投与した。また陽性対照群には試験化合物懸濁液の代わりに溶媒を投与した。好中球の浸潤は、回収したBALF中の総細胞数を自動血球数測定装置（Celltac α MEK-6158；日本光電、東京）で測定した後、塗沫標本をCytospin 3（Shandon, Inc., Pittsburgh, PA, USA）で作製し、顕微鏡下に好中球数をカウントした。細胞数は総細胞数に好中球の百分率を乗じて算出した。試験は化合物118の場合は各群5匹、化合物160の場合は各群6匹のマウスを用いて実施した。

【0218】

結果を図3及び図4に示す。

陽性対照群と比べ、化合物118投与群、化合物160投与群では好中球数の増加がそれぞれ60%、74%抑制された。

本発明に関わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）、（II）もしくは（III）、またはそれらの薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

【0219】

化合物 (I)、(II) もしくは (III)、またはそれらの薬理学的に許容される塩は、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の剤形に調製して経口的に、または注射剤等の剤形に調製して静脈内等の非経口的に投与することができる。

使用する担体としては、例えば白糖、ゼラチン、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、繊維素グルコール酸カルシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール等が挙げられる。

【0220】

化合物 (I)、(II) もしくは (III)、またはそれらの薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、患者の年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人1人あたり、1回につき0.1~100 mgの範囲で、1日1回から数回経口または非経口投与される。

以下に、参考例及び実施例により、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0221】

プロトン核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は、特に指示がない限りは270 MHzで測定されたものである。また ^1H NMRにおいて化合物及び測定条件によっては交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、brは巾広いシグナルを意味する。質量分析は、大気圧化学イオン化法 (APCI) またはエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) を用い、これらのイオン化法を用いて質量分析を行った結果はそれぞれAPCI-MSまたはESI-MSとして記載した。

参考例1: 1-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物P1)

化合物16 (0.180 g, 0.334 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加え、続いて1 mol/L塩酸を加えてpHを7付近に調整した。クロロホルムにて2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。エタノール-ジエチルエーテルより結晶化させることにより化合物P1 (0.115 g, 収率68%) を得た。

ESI-MS: m/z 511 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.90-2.17 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.35-2.38 (m, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.33 (brd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 3H). 参考例2: 1-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物P2)

化合物18 (0.195 g, 0.352 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加え、続いて1 mol/L塩酸を加えてpHを7付近に調整した。析出した結晶をろ取り、ジエチルエーテルにて洗浄することにより化合物P2 (0.0500 g, 収率27%) を得た。

ESI-MS: m/z 526 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.62-1.83 (m, 6H), 2.21-2.25 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.39 (s, 0.65H), 3.42 (s, 0.35H), 5.43 (s, 0.35H), 5.49 (s, 0.65H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.17-7.43 (m, 8H), 11.3 (s, 1H).

参考例3: 1-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベン

ゾイル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボン酸(化合物P3)

化合物22 (0.160 g, 0.297 mmol) を用い、参考例1と同様の方法により化合物P3 (0.05 g, 収率38%) を得た。

ESI-MS: m/z 511 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.97-2.09 (m, 4H), 2.41-2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.83 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H).

参考例4: 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸(化合物P4)

化合物12 (1.14 g, 3.53 mmol) を用い、参考例1と同様の方法により化合物P4 (1.04 g, 収率95%) を得た。

ESI-MS: m/z 310 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

参考例5: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸(化合物P5)

化合物25 (0.720 g, 2.23 mmol) をエタノール (14 mL) に溶解し、3 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL) を加え90 °Cにて3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水を加えて希釈し、さらに1 mol/L塩酸を加えてpHを5~6付近に調整した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄することにより化合物P5 (0.625 g, 収率91%) を得た。

ESI-MS: m/z 310 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

【0222】

参考例6: 1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸(化合物P6)

化合物32 (2.88 g, 6.42 mmol) を用い、参考例1と同様の方法により化合物P6 (2.39 g, 収率89%) を得た。

ESI-MS: m/z 421 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

参考例7: 3-(4-アミノベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(化合物P7)

工程1

2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5424432) (3.50 g, 20.0 mmol) をDMF (67 mL) に溶解し、水酸化リチウム水和物 (1.26 g, 30.0 mmol) を加え室温にて20分間攪拌した後、p-ニトロベンジルブロミド (4.31 g, 20.0 mmol) をゆっくりと加え、そのまま室温で30分間攪拌した。反応混合物に水 (130 mL) を加え、沈殿した結晶をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥させ2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.91 g, 15.8 mmol, 収率79.1%) を得た。

APCI-MS: m/z 311 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 8.16 (m, 1H).

工程2

工程1で得られた2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.81 g, 15.5 mmol) をメタノール (155 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10% wet, 1.65 g, 1.55 mmol) 及びギ酸アンモニウム (9.77 g, 155 mmol) を加え室温で40分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に水を加えて析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。得られた粗結晶に酢酸エチル-ヘキサン (2:3) を加え、還流下1時間攪拌し、室温に冷却して析出した結晶をろ取して化合物P7 (3.53 g, 12.6 mmol, 収率81.2%) を得た。

APCI-MS: m/z 281 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.52 (brs, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (m, 2H).

参考例8: 3-(3-アミノベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P8)

p-ニトロベンジルブロミドの代わりにm-ニトロベンジルブロミドを用い、参考例7と同様に方法によって化合物P8を得た (収率65%)。

APCI-MS: m/z 281 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.59 (brs, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

参考例9: 4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}安息香酸 (化合物P9)

化合物99 (0.393 g, 0.917 mmol) をエタノール (7.5 mL) に懸濁し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加え60 °Cで7時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に1 mol/L塩酸を加えてpHを約5に調整した。析出物をろ取し、水で洗浄し減圧乾燥させた。粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し化合物P9 (0.340 g, 0.849 mmol, 収率93%) を得た。

APCI-MS: m/z 401 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.80 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.11 (brs, 4H), 7.74 (brd, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 12.30 (s, 1H).

参考例10: 4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P10)

化合物106 (1.18 g, 2.72 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1 mol/L塩酸でpHを6に調整した後、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、化合物P10 (1.11 g, 2.72 mmol, 収率100%) をジアステレオマーの混合物 (混合比=7:3) として得た。

APCI-MS: m/z 407 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.03-1.26 (m, 4H), 1.34-2.40 (m, 8H), 2.50 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.07 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.38 (m, 3/10H), 5.46 (m, 7/10H), 6.48 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.91 (m, 2H).

【0223】

参考例11: 2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P11)

2,3-ジアミノ-4,6-ジメチルピリジン (25.0 g, 0.182 mol) をポリリン酸 (465 g) に懸濁させ、酢酸 (31.3 mL, 0.547 mol) を加えて100 °Cにて3時間攪拌した。反応混合物を氷水中へと移した後に、攪拌下にて炭酸ナトリウム (345 g) を少しずつ加えた。その後28% アンモニア水溶液を加えてpHを9に調整し、そのまま1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、得られた結晶を40 °Cにて一晩減圧乾燥させることにより化合物P11 (26.2 g, 0.162 mol, 89%) を得た。

ESI-MS: m/z 162 $[M + H]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 13.8 (brs, 1H).

参考例12: 2,3-ジアミノ-4-メチルピリジン (化合物P12)

市販の2-アミノ-4-メチル-3ニトロピリジン (10.0 g, 65.3 mmol) をエタノール (450 mL) に懸濁させ、フラスコ内をアルゴンにて置換した。10% パラジウム炭素 (13.9 g, 50% 含水) を加え、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。固形物をセライトろ過し、これをエタノールにて洗浄し、ろ液を減圧濃縮することにより化合物P12 (7.81 g, 63.3 mmol, 97%) を得た。

ESI-MS: m/z 124 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.17 (s, 3H), 3.27 (brs, 2H), 4.16 (brs, 2H), 6.53 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

参考例13: 2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P13)

化合物P12 (1.80 g, 14.6 mmol) をポリリン酸 (38 g) に懸濁させ、プロピオン酸 (3.27 mL, 43.8 mmol) を加え100 °Cにて3時間攪拌した。反応混合物を氷水中へと移した後に、攪拌下にて炭酸ナトリウム (27.9 g) を少しずつ加えた。その後28% アンモニア水溶液を加えてpHを9に調整し、そのまま1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1) にて精製することにより化合物P13 (2.24 g, 14.0 mmol, 96%) を得た。

ESI-MS: m/z 162 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.08 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 14.1 (brs, 1H).

参考例14: 2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P14)

化合物P12 (7.11 g, 57.7 mmol) をポリリン酸 (163 g) に懸濁させ、酢酸 (9.90 mL, 0.172 mol) を加え100 °Cにて3時間攪拌した。反応混合物を氷水中へと移した後に、攪拌下にて炭酸ナトリウム (115 g) を少しずつ加えた。その後28% アンモニア水溶液を加えてpHを9に調整し、そのまま1時間攪拌した。クロロホルムにて5回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 15:1) にて精製した後、メタノール (50 mL) に溶解し、活性炭 (0.284 g) を加え、室温にて30分間攪拌した。固形物をろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮し、エタノールから再結晶させることにより化合物P14 (4.1 g, 27.7 mmol, 48%) を得た。

ESI-MS: m/z 148 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 7.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

参考例15: 5,7-ジメチル-2-(フラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P15)

工程1

2,3-ジアミノ-4,6-ジメチルピリジン (2.74 g, 20.0 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (6.70 mL, 48.0 mmol) 及び2-フロイルクロリド (4.73 mL, 48.0 mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンでトリチュレーションして、2,3-ジ(2-フロイルアミノ)-4,6-ジメチルピリジン (3.40 g, 10.45 mmol, 52%) を得た。

工程2

工程1で得られた2,3-ジ(2-フロイルアミノ)-4,6-ジメチルピリジン (1.00 g, 3.07 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (2.37 g, 12.30 mmol) を加え90 °Cにて24時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンでトリチュレーションすることにより化合物P15 (425 mg, 1.99 mmol, 65%) を得た。

ESI-MS: m/z 214 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0224】

参考例16: cis-4-(フェニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P16c) 及びtrans-4-(フェニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P16t)

市販の4-シクロヘキサノンカルボン酸エチル (16.8 g, 98.7 mmol) 及びアニリン (6.00 mL, 65.8 mmol) をアセトニトリル (400 mL) に溶解し、室温にて30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (56.0 g, 0.264 mol) を加え、さらに6時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水をゆっくり加えてしばらく攪拌し、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:13) にて精製することにより化合物P16c (5.80 g, 36%) 及び化合物P16t (6.51 g, 40%) を得た。

化合物P16c

ESI-MS: m/z 248 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.61-1.98 (m, 8H), 2.47 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.0, 8.6$ Hz, 2H), 6.65 (tt, $J = 1.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H).

化合物P16t

ESI-MS: m/z 248 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.13 (dq, $J = 3.6, 13.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.60 (dq, $J = 3.3, 13.2$ Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.29 (tt, $J = 3.6, 12.2$ Hz, 1H), 3.25 (tt, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.0, 8.6$ Hz, 2H), 6.68 (tt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.3, 7.6$ Hz, 2H).

参考例17: cis-4-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P17)

化合物P16c (0.500 g, 2.02 mmol) を1,4-ジオキサン (16 mL) 及び酢酸 (4 mL) に溶解し、37% ホルマリン (0.452 mL, 6.07 mmol) 及びピロリジン (0.338 mL, 4.05 mmol) を加え、60 °Cにて4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:2 mol/L アンモニア-メタノール=30:1) にて精製することにより化合物P17 (0.501 g, 75%) を得た。

ESI-MS: m/z 331 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.64-1.97 (m, 12H), 2.51 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.65 (brs, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

参考例18: cis-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P18)

化合物P17 (0.500 g, 1.51 mmol) をクロロホルム (15 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (0.377 mL, 6.06 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した後、減圧濃縮した。次いで残渣をDMF (5 mL) に溶解し、化合物P11 (0.476 g, 2.95 mmol) 及び55% 水素化ナトリウム (0.129 g, 2.96 mmol) のDMF溶液 (10 mL) に0 °Cにて滴下し、室温にて5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=5:1) にて精製することにより化合物P18 (0.636 g, 43%) を得た。

ESI-MS: m/z 421 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.58-2.97 (m, 8H), 2.45 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2

H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

参考例19: cis-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P19)

化合物P18 (0.402 g, 0.955 mmol) をエタノール (7 mL) に溶解し、3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3.20 mL, 9.60 mmol) を加え3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、1 mol/L塩酸を加えてpHを6.4に調整し、析出した粗結晶を水で洗浄することにより化合物P19 (0.375 g, 91%) を得た。

ESI-MS: m/z 393 $[M + H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.49-1.81 (m, 8H), 2.37 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.47 (brs, 1H), 6.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

参考例20: trans-4-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P20)

化合物P16t (1.00 g, 4.04 mmol) を用い、参考例17と同様の方法にて化合物P20 (1.28 g, 96%) を得た。

ESI-MS: m/z 331 $[M + H]^+$

1H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.15 (dq, $J = 3.3, 13.0$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58 (dq, $J = 3.1, 13.4$ Hz, 2H), 1.76-1.80 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.30 (tt, $J = 3.7, 12.1$ Hz, 1H), 2.50 (m, 4H), 3.24 (brt, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【0225】

参考例21: trans-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P21)

化合物P20 (1.07 g, 3.23 mmol) を用い、参考例18と同様の方法にて化合物P21 (0.670 g, 49%) を得た。

ESI-MS: m/z 421 $[M + H]^+$

1H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (dq, $J = 3.3, 13.2$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.52 (dq, $J = 3.0, 13.2$ Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.23 (tt, $J = 3.6, 12.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 3.16 (brt, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

参考例22: trans-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P22)

化合物P21 (0.670 g, 1.59 mmol) を用い、参考例19と同様の方法にて化合物P22 (0.589 g, 94%) を得た。

ESI-MS: m/z 393 $[M + H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.11 (brq, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.40 (brq, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.86-1.97 (m, 4H), 2.15 (brt, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.41 (brs, 1H), 6.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

参考例23: trans-4-[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P23)

化合物P16t (1.92 g, 7.76 mmol) を1,4-ジオキサン (40 mL) 及び酢酸 (10 mL) に溶解し、37% ホルマリン (1.74 mL, 23.4 mmol) 及びピペリジン (2.31 mL, 23.3 mmol) を加え、60 °Cにて3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/L アンモニア-メタノール=20:1) にて精製することにより化合物P23 (2.01 g, 75%) を得た。

ESI-MS: m/z 345 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.12 (dq, $J = 3.1, 13.0$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41-1.64 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.28 (tt, $J = 3.7, 12.1$ Hz, 1H), 2.34 (m, 4H), 3.23 (tt, $J = 3.7, 11.2$ Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

参考例24: trans-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P24)

化合物P23 (1.43 g, 4.15 mmol) をクロロホルム (40 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (1.30 mL, 20.9 mol) を加え室温にて一晩攪拌した後、減圧濃縮した。次いで残渣をDMF (15 mL) に溶解し、化合物P13 (1.20 g, 7.44 mmol) 及び55% 水素化ナトリウム (0.325 g, 7.45 mmol) のDMF溶液 (30 mL) に0 °Cにて滴下し、その後室温にて5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=4:1) にて精製することにより化合物P24 (0.340 g, 20%) を得た。

ESI-MS: m/z 421 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.15 (dq, $J = 3.3, 13.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.53 (dq, $J = 3.1, 13.5$ Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.23 (tt, $J = 3.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.17 (tt, $J = 3.8, 11.1$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

参考例25: trans-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P25)

化合物P24 (0.220 g, 0.523 mmol) を用い、参考例19と同様の方法にて化合物P25 (0.166 g, 91%) を得た。

ESI-MS: m/z 393 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.16 (brq, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.37 (brq, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.12 (brt, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.36 (brs, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

【0226】

参考例26: trans-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P26)

化合物P23 (2.00 g, 5.80 mmol) 及び化合物P14 (1.12 g, 6.95 mmol) を用い、参考例24と同様の方法にて化合物P26 (0.370 g, 16%) を得た。

ESI-MS: m/z 407 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.09 (dq, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.54 (dq, $J = 3.1, 13.0$ Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.26 (tt, $J = 3.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.19 (tt, $J = 3.6, 11.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

参考例27: trans-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P27)

化合物P26 (0.360 g, 0.885 mmol) を用い、参考例19と同様の方法にて化合物P27 (0.278 g, 83%) を得た。

ESI-MS: m/z 379 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.06 (brq, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.38 (brq, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.12 (brt, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.38 (brd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

, 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).
 参考例28: trans-4-[4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P28)

化合物P23 (0.509 g, 1.48 mmol) 及び化合物P15 (0.410 g, 1.92 mmol) を用い、参考例24と同様の方法にて化合物P28 (0.218 g, 31%) を得た。

ESI-MS: m/z 473 $[M + H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.06-1.20 (m, 5H), 1.38 (brq, 12.7 Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 2.23 (brt, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

参考例29: trans-4-[4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P29)

化合物P28 (0.210 g, 0.444 mmol) を用い、参考例19と同様の方法にて化合物P29 (0.163 g, 83%) を得た。

ESI-MS: m/z 445 $[M + H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.16 (brq, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.38 (brq, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 2.14 (brt, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 12.02 (s, 1H).

参考例30: cis-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P30c) 及びtrans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物P30t)

化合物P7 (3.65 g, 13.0 mmol) をアセトニトリル (52 mL) に懸濁させ、4-シクロヘキサノンカルボン酸エチル (4.14 mL, 26.0 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.51 g, 26.0 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (酢酸エチル:ヘキサン=3:2) で精製し、得られた目的化合物 (シス体及びトランス体の混合物) にジイソプロピルエーテルを加え、生じた結晶をろ取した。ろ液を濃縮し、化合物P30c (シス体:トランス体=90:10, 2.80g, 6.44 mmol, 50%) を得た。

【0227】

一方、ろ取した結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテル (1:1) から再結晶し、化合物P30t (シス体:トランス体=5:95, 1.84 g, 4.23 mmol, 32.5%) を得た。

化合物P30c

APCI-MS: m/z 435 $[M + H]^+$

1H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.52-1.96 (m, 8H), 2.46 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.42 (brs, 1H), 3.66 (brs, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

化合物P30t

APCI-MS: m/z 435 $[M + H]^+$

1H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.11 (dq, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.54 (dq, $J = 12.8, 3.3$ Hz, 2H), 2.03 (brd, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.15 (brd, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.26 (tt, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.19 (brs, 1H), 3.44 (brs, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【0228】

参考例31: cis-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P31)

化合物P30c (2.80 g, 6.44 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加えてpHを6付近に調整した。析出した粗結晶をろ取し、減圧乾燥した後、エタノール-DMF (3:1) から2回再結晶し、化合物P31 (1.17g, 2.88 mmol, 44.7%) を得た。

APCI-MS: m/z 407 [M + H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39-1.67 (m, 6H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.38 (brs, 1H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.31 (1H, H₂Oのピークとオーバーラップ), 5.23 (s, 2H), 5.48 (brd, J = 6.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 12.09 (brs, 1H).

参考例32: trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P32)

化合物P30tを用い、参考例31と同様にして、化合物P32 (収率84%) を得た。

APCI-MS: m/z 407 [M + H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (brq, J = 12.7 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (brq, J = 12.7 Hz, 2H), 1.91 (brt, J = 13.4 Hz, 4H), 2.15 (brt, J = 11.8 Hz, 1H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.08 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.40 (brd, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 12.07 (br s, 1H).

参考例33: 4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (化合物P33)

二塩化オキサリル (1.5 mL, 16.7 mmol) のジクロロメタン溶液に、-76 °CでDMSO (2.4 mL, 33.4 mmol) のジクロロメタン溶液を30分間かけて加えた。-78 °Cで30分間攪拌した後、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3.00 g, 13.9 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 mL) を、-76 °Cで30分間かけて加えた。-76 °Cで30分間攪拌した後、トリエチルアミン (9.7 mL) を、-76 °Cで10分間かけて加えた。-76 °Cで15分間攪拌し、次に室温まで昇温し45分間攪拌した後、水を加えて反応を停止した。ジクロロメタンで3回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、化合物P33 (2.41 g, 11.3 mmol, 81%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.41 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 9.62 (s, 1H).

参考例34: 2-エチル-7-メチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P34)

2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.00 g, 6.20 mmol) をDMF (15 mL) に溶解し、水酸化リチウム1水和物 (0.391 g, 9.31 mmol) を加えて室温で20分間攪拌した後に、4-ニトロベンジルブロミド (1.34g, 6.20 mmol) をゆっくりと加え、室温で攪拌した。30分後、水 (20 mL) を加え、沈殿した結晶をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥して化合物P34 (0.819 g, 2.76 mmol, 45%) を得た。

APCI-MS: m/z 297 [M + H]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (t, J = 7.55 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.06 (d, J = 4.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.17 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 9.17 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.59 Hz, 1H).

参考例35: 3-(4-アミノベンジル)-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P35)

化合物P34 (1.09 g, 3.67 mmol) をメタノール (25 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10%, 0.392 g, 0.184 mmol) を加えた。反応混合物にギ酸アンモニウム (2.31 g, 36.7 mmol) のメタノール溶液 (15 mL) を15分間滴下しながら加えて、室温で攪拌した。15分

後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に水 (10 mL) を加えて析出した結晶をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥して化合物P35 (0.809 g, 3.04 mmol, 83%) を得た。

APCI-MS: m/z 267 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.51$ Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 7.51$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H).

【0229】

参考例36: 2,5,7-トリメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P36)

化合物P11 (5.00g, 31.0 mmol) を用いて、参考例34と同様にして化合物P36 (8.26 g, 27.9 mmol, 90%) を得た。

参考例37: 3-(4-アミノベンジル)-2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P37)

化合物P36 (8.26 g, 27.9 mmol) を用いて、参考例35と同様にして化合物P37 (5.98 g, 22.4 mmol, 81%) を得た。

APCI-MS: m/z 267 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.49 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 8.42$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.42$ Hz, 2H).

【実施例1】

【0230】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノン (化合物1)

市販の4-ブロモメチルベンゾフェノン (5.00 g, 18.2 mmol) をDMF (100 mL) に溶解し、2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン (3.82 g, 21.8 mmol) 及び水酸化リチウム1水和物 (0.920 g, 21.9 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶させることにより化合物1 (5.33 g, 収率79%) を得た。

ESI-MS: m/z 370 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.55 (dt, $J = 1.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.1, 6.8$ Hz, 1H).

【実施例2】

【0231】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドロール (化合物2)

化合物1 (2.27 g, 6.14 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.465 g, 12.3 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物にアセトンを加えさらに30分間攪拌し、その後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサンでトリチュレーションさせることにより化合物2 (2.10 g, 収率92%) を得た。

ESI-MS: m/z 372 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H).

【実施例3】

【0232】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノンオキシム (化合物3)

化合物1 (0.300 g, 0.812 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン1塩酸塩 (0.113 g, 1.63 mmol) 及びピリジン (0.145 mL, 1.79 mmol) を加え、60 °C にて3.5時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、0.5 mol/L塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶させることにより化合物3 (0.213 g, 収率68%) を得た。

ESI-MS: m/z 385 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2.25H), 1.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.75H), 2.58 (s, 2.25H), 2.61 (s, 0.75H), 2.63 (s, 2.25H), 2.65 (s, 0.75H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 1.5H), 2.84 (q, $J = 7.6$ Hz, 0.5H), 5.47 (s, 1.5H), 5.53 (s, 0.5H), 6.89 (s, 0.75H), 6.92 (s, 0.25H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1.5H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 7.27-7.45 (m, 7H), 9.64 (brs, 0.25H), 9.87 (brs, 0.75H).

【実施例4】

【0233】

3-(4-ベンジルベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物4)

工程1

化合物2 (0.600 g, 1.61 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド (0.696 mL, 3.23 mmol) 及びDBU (0.483 mL, 3.22 mmol) を加え、60 °C にて4時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて精製することにより[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.590 g, 収率92%) を得た。

ESI-MS: m/z 397 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 7H).

工程2

工程1で得られた[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.580 g, 1.46 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴンにて置換した。10% パラジウム炭素 (50% wet, 0.311 g) を加え、水素雰囲気下で6時間攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、エタノールにて洗浄した。ろ液を合わせて減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させることにより化合物4 (0.510 g, 収率94%) を得た。

ESI-MS: m/z 356 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.01-7.29 (m, 9H).

【実施例5】

【0234】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物5)

実施例4の工程1で得られた[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.450 g, 1.13 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴンにて置換した。リンドラー触媒 (0.240 g) を加え、水素雰囲気下で2.5時間攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、エタノールにて洗浄した。ろ液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) にて精製し、化合物5 (0.510 g, 定量的収率) を得た。

ESI-MS: m/z 371 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15-7.32 (m, 7H).

【実施例 6】

【0235】

N-アセチル-4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドロリアミン (化合物6)

化合物5 (0.255 g, 0.688 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.240 mL, 2.21 mmol) 及び塩化アセチル (0.980 mL, 1.38 mmol) を加え、室温にて5.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え過剰の試薬を分解した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=60:1) にて精製し、続いてジエチルエーテルから結晶化させることにより化合物6 (0.191 g, 収率67%) を得た。

ESI-MS: m/z 413 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.03-7.31 (m, 9H).

【実施例 7】

【0236】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノン (化合物7)

工程1

市販の3-メチルベンゾフェノン (4.00 g, 20.4 mmol) を四塩化炭素 (100 mL) に溶解し、N-ブromoこはく酸イミド (4.71 g, 26.5 mmol) 及びアゾビスイソブチロニトリル (1.00 g, 6.09 mmol) を加え、75 °C にて6.5時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、析出物をろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:20) にて精製し3-ブromoメチルベンゾフェノン (4.31 g, 収率77%) を得た。

工程2

工程1で得られた3-ブromoメチルベンゾフェノン (2.00 g, 7.26 mmol) を用い、実施例1と同様の方法にて化合物7 (1.91 g, 収率71%) を得た。

ESI-MS: m/z 370 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.27 (brd, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.50-7.70 (m, 4H).

【実施例 8】

【0237】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドロール (化合物8)

化合物7 (1.50 g, 4.06 mmol) を用い、実施例2と同様の方法により化合物8 (1.05 g, 収率85%) を得た。

ESI-MS: m/z 372 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (brd, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 8H).

【実施例 9】

【0238】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノンオキ

シム (化合物9)

化合物7 (0.370 g, 1.00 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物9 (0.271 g, 収率70%) を得た。

ESI-MS: m/z 385 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.59 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.74 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.02 (s, 0.5H), 7.03 (s, 0.5H), 7.22-7.43 (m, 9H).

【実施例 10】

【0239】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物10)

工程 1

化合物8 (0.900 g, 2.42 mmol) を用い、実施例4の工程1と同様の方法により[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.830 g, 収率86%) を得た。

ESI-MS: m/z 397 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 8H).

工程 2

工程1で得られた[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.650 g, 1.64 mmol) を用い、実施例5と同様の方法により化合物10 (0.560 g, 収率93%) を得た。

ESI-MS: m/z 371 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.13-7.29 (m, 8H).

【実施例 11】

【0240】

N-アセチル-3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物11)

化合物10 (0.300 g, 0.810 mmol) を用い、実施例6と同様の方法により化合物11 (0.212 g, 収率63%) を得た。

ESI-MS: m/z 413 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.32 (m, 7H).

【実施例 12】

【0241】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸メチル (化合物12)

市販の3-ブロモメチル安息香酸メチル (3.00 g, 13.1 mmol) を用い、実施例1と同様の方法にて化合物12 (2.99 g, 収率71%) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (brd, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

【実施例 13】

【0242】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジルアルコール

(化合物13)

化合物12 (2.64 g, 8.16 mmol) をトルエン (40 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0 °Cにて、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol/L トルエン溶液, 24.5 mL) を加え、0 °Cにて1.5時間攪拌した。飽和(+)-酒石酸ナトリウムカリウム4水和物水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで希釈し、30分間激しく攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=5:1) にて精製し、化合物13 (2.32 g, 収率90%) を得た。

ESI-MS: m/z 296 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.93 (brs, 1H), 4.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H).

【実施例14】

【0243】

4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルアルコール (化合物14)

工程1

市販の4-ブロモベンジルアルコール (4.00 g, 21.5 mmol) をDMF (100 mL) に溶解し、塩化tert-ブチルジメチルシラン (4.86 g, 32.2 mmol) 及びイミダゾール (2.20 g, 32.3 mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:80) にて精製し4-ブロモベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (5.52 g, 収率85%) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 4.70 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

工程2

化合物13 (2.08 g, 7.04 mmol) をクロロホルム (100 mL) に溶解し、二酸化マンガン (9.20 g, 0.106 mol) を加え、室温にて終夜攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:1) にて精製し、3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズアルデヒド (2.04 g, 定量的収率) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.31 (brdd, $J = 1.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.71 (brdd, $J = 1.3, 7.5$ Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

工程3

工程1で得られた4-ブロモベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (1.23 g, 4.08 mmol) をTHF (30 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴン置換した。反応混合物を-78 °Cに冷却し、1.57 mol/L n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (2.60 mL, 4.09 mmol) を加えてそのまま5分間攪拌した。工程2で得られた3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズアルデヒド (0.800 g, 2.72 mmol) のTHF (5 mL) 溶液を15分間かけて滴下し、その後-78 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで反応混合物を希釈した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:2) にて精製し、[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (0.923 g, 収率66%) を得た。

ESI-MS: m/z 516 $[M + H]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.66 (brs, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 7H).

工程4

工程3で得られた[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (0.923 g, 1.78 mmol) をクロロホルム (20 mL) に溶解し、二酸化マンガン (3.11 g, 35.8 mmol) を加えて終夜攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) にて精製し、4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ}-tert-ブチルジメチルシラン (0.898 g, 収率98%) を得た。

ESI-MS: m/z 514 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 0.14 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.29 (brd, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.39 (brt, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.66-7.74 (m, 4H).

工程5

工程4で得られた4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ}-tert-ブチルジメチルシラン (0.898 g, 1.75 mmol) をTHF (15 mL) に溶解し、1.0 mol/L TBAF-THF溶液 (5.24 mL, 5.24 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) にて精製し、次いでエタノールから結晶化させることにより化合物14 (0.579 g, 収率83%) を得た。

ESI-MS: m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.28 (brd, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

【実施例 15】

【0244】

4-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物15)

化合物14 (0.250 g, 0.625 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 °Cにてトリエチルアミン (0.131 mL, 0.939 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.730 mL, 0.943 mmol) を加え1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.208 mL, 1.87 mmol) 及びトリエチルアミン (0.870 mL, 0.623 mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製することにより化合物15 (0.0900 g, 収率30%) を得た。

ESI-MS: m/z 482 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.25 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 4H).

【実施例 16】

【0245】

1-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物16)
 イソニペコチン酸エチルエステル (0.621 mL, 4.03 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物16 (0.414 g, 収率95%) を得た。

ESI-MS: m/z 539 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.71 -2.15 (m, 6H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.25 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 4H).

【実施例17】

【0246】

4-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル]ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物17)
 化合物15 (0.0800 g, 0.166 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物17 (0.0549 g, 収率67%) を得た。

ESI-MS: m/z 497 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1.5H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1.5H), 2.29 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.60 (s, 3H), 2.17-2.63 (m, 8H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.86 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 6.86 (brd, $J = 7.5$ Hz, 0.5H), 7.09 (brd, $J = 7.5$ Hz, 0.5H), 7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 7.21-7.37 (m, 6.5H).

【実施例18】

【0247】

1-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物18)
 化合物16 (0.270 g, 0.501 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物18 (0.243 g, 収率88%) を得た。

ESI-MS: m/z 554 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.18-1.30 (m, 6H), 1.75-2.17 (m, 6H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.94 (brd, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 7.10 (brdd, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 7.22-7.42 (m, 6.5H), 10.1 (s, 0.5H), 10.4 (s, 0.5H).

【実施例19】

【0248】

3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルアルコール (化合物19)

工程1

市販の3-ブロモベンジルアルコール (3.24 g, 17.4 mmol) を用い、実施例14の工程1と同様の方法により(3-ブロモベンジルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (5.23 g, 収率100%) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.15 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 4.74 (s, 2H), 7.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H).

工程2

工程1で得られた(3-ブロモベンジルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (2.71 g, 8.9

9 mmol) を用い、実施例14の工程3と同様の方法により[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (1.95 g, 収率74%) を得た。

ESI-MS: m/z 516 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.67 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.13-7.28 (m, 7H).

工程3

工程2で得られた[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (1.95 g, 3.78 mmol) を用い、実施例14の工程4と同様の方法により3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (1.88 g, 収率97%) を得た。

ESI-MS: m/z 514 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.27 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (brd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

工程4

工程3で得られた3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (1.88 g, 3.65 mmol) を用い、実施例14の工程5と同様の方法により化合物19 (1.18 g, 収率81%) を得た。

ESI-MS: m/z 400 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.72 (dt, $J = 1.7, 7.3$ Hz, 1H).

【実施例 20】

【0249】

4-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物20)

化合物19 (0.200 g, 0.5501 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物20 (0.189 g, 収率78%) を得た。

ESI-MS: m/z 482 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.24 (brd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (brd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 2H).

【実施例 21】

【0250】

1-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピロリジン (化合物21)

化合物19 (0.200 g, 0.501 mmol) 及びピロリジン (0.125 mL, 1.50 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物21 (0.184 g, 収率82%) を得た。

ESI-MS: m/z 453 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 4H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.25 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67

(s, 1H).

【実施例 22】

【0251】

1-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物22)

化合物19 (0.300 g, 0.751 mmol) を用い、実施例16と同様の方法により化合物22 (0.311 g, 収率77%) を得た。

ESI-MS: m/z 539 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.62-1.85 (m, 4H), 1.99 (dt, $J = 2.3, 11.2$ Hz, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25 (brd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 3H).

【実施例 23】

【0252】

4-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル]ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物23)

化合物20 (0.180 g, 0.373 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物23 (0.185 g, 収率86%) を得た。

ESI-MS: m/z 497 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 2.33-2.57 (m, 8H), 2.45 (s, 1.5H), 2.48 (s, 1.5H), 2.55 (s, 3H), 2.67 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.73 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.78 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.90-7.29 (m, 7.5H), 7.57 (s, 0.5H).

【実施例 24】

【0253】

1-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル]ベンジル]ピロリジン (化合物24)

化合物21 (0.115 g, 0.254 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物24 (0.103 g, 収率87%) を得た。

ESI-MS: m/z 468 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5H), 1.92 (brs, 4H), 2.44 (s, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.51 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.72 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.97 (brs, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (brd, $J = 6.9$ Hz, 0.5H), 7.02-7.36 (m, 6H), 7.48 (s, 0.5H), 7.60 (brs, 1H).

【実施例 25】

【0254】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸メチル (化合物25)

市販の4-ブロモメチル安息香酸メチル (1.00 g, 4.36 mmol) を用い、実施例1と同様の方法により化合物25 (0.720 g, 収率51%) を得た。

ESI-MS: m/z 324 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

【実施例 26】

【0255】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-フェニルベンズアミド (化合物26)

化合物P5 (0.200 g, 0.646 mmol) を塩化メチレン (6.5 mL) に溶解し、アニリン (0.17 mL, 1.28 mmol)、EDC (0.248 g, 1.29 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0873 g, 0.646 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させることにより化合物26 (0.161 g, 収率65%) を得た。

ESI-MS: m/z 385 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.24 (brs, 1H).

【実施例 27】

【0256】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-フェニルベンズアミド (化合物27)

化合物P4 (0.300 g, 0.970 mmol) を用い、実施例26と同様の方法により化合物27 (0.265 g, 収率71%) を得た。

ESI-MS: m/z 385 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

【実施例 28】

【0257】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ベンズアミド (化合物28)

4-アミノベンジルアルコール (1.60 g, 12.9 mmol) を用い、実施例26と同様の方法により化合物28 (1.78 g, 収率66%) を得た。

ESI-MS: m/z 415 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H).

【実施例 29】

【0258】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物29)

化合物28 (0.300 g, 0.724 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物29 (0.154 g, 収率43%) を得た。

ESI-MS: m/z 497 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.43 (brs, 8H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H).

【実施例 30】

【0259】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物30)

化合物28 (0.350 g, 0.844 mmol) 及びピロリジン (0.290 mL, 3.38 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物30 (0.205 g, 収率52%) を得た。

ESI-MS: m/z 468 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.79-1.85 (m, 4H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.15 (s, 1H).

【実施例 3 1】

【0260】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物31)

化合物28 (0.350 g, 0.844 mmol) 及びモルホリン (0.300 mL, 3.38 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物31 (0.252 g, 収率62%) を得た。

ESI-MS: m/z 484 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.41-2.44 (m 4H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.67-3.71 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H).

【実施例 3 2】

【0261】

1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物32)

イソニペコチン酸エチルエステル (2.00 mL, 12.9 mmol) を用い、実施例26と同様の方法により化合物32 (2.88 g, 収率99%) を得た。

ESI-MS: m/z 449 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.71 (brs, 6H), 2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.01 (brt, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

【実施例 3 3】

【0262】

1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-(4-メチルピペラジン)カルボキサミド

化合物P6 (0.200 g, 0.476 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.110 mL, 0.970 mmol)、EDC (0.185 g, 0.970 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0780 g, 0.580 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより化合物33 (0.199 g, 収率83%) を得た。

ESI-MS: m/z 503 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74-1.77 (m, 4H), 2.00 (brs, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (brs, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90 (brs, 2H), 3.49 (m 2H), 5.44 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

【実施例 3 4】

【0263】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジルアルコール (化合物34)

化合物25 (2.00 g, 6.18 mmol) を用い、実施例13と同様の方法により化合物34 (1.52 g, 86%) を得た。

ESI-MS: m/z 296 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.41 (brs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

【実施例 35】

【0264】

N-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジル]アニリン (化合物35)

化合物34 (0.300 g, 1.01 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.284 mL, 2.03 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.118 mL, 1.52 mmol) を加え、1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて過剰の試薬を分解し、クロロホルムで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。次いで残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.283 mL, 2.03 mmol) 及びアニリン (0.277 mL, 3.04 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。クロロホルムにて希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) にて精製し、得られた目的化合物をジイソプロピルエーテルより結晶化させることにより化合物35 (0.149 g, 収率40%) を得た。

ESI-MS: m/z 371 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.01 (brs, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 2H), 6.70 (dt, $J = 1.0, 7.3$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.15 (dt, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【実施例 36】

【0265】

N-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジル]アニリン (化合物36)

化合物13 (0.180 g, 0.609 mmol) を用い、実施例35と同様の方法により化合物36 (0.0400 g, 収率18%) を得た。

ESI-MS: m/z 371 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 5H).

【実施例 37】

【0266】

化合物37~化合物60の合成

化合物P7 (0.0084 g, 0.030 mmol) をクロロホルム (0.30 mL) に溶解し、 $R^{39}COCl$ (式中、 R^{39} は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.050 mL) 及びポリビニルピリジン (2% 共重合、0.029 g、アルドリッチ社製) を加え、室温で3時間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム (0.30 mL) 及びトリス(2-アミノエチル)アミノポリスチレン (1% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.40 mmol/g、0.044 g、ノババイオケム社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをつ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をクロマトグラフィー (酢酸エチル:クロロホルム=1:4) で精製し、化合物37~化合物60を得た。

【0267】

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第2表 (1) ~ (3) に記した。

【実施例 38】

【0268】

化合物61~化合物75の合成

化合物P7 (0.0084 g, 0.030 mmol) をクロロホルム (0.30 mL) に溶解し、 $R^{41}NCO$ (式

中、 R^{41} は前記と同義である)のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.060 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム (0.60 mL) 及びトリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン (1% ジビニルベンゼン共重合体、約3.40 mmol/g、0.044 g、ノババイオケム社製)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをつ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣にクロロホルム (0.90 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.094 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2% ジビニルベンゼン共重合体、約3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをつ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィー (ボンデシルSCX、バリアン社製、2 mol/Lアンモニアメタノール溶液で溶出)で精製し、化合物61~化合物75を得た。

【0269】

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第3表 (1) ~ (2) に記した。

【実施例 39】

【0270】

化合物76~化合物80の合成

化合物P7 (0.084 g, 0.036 mmol) をクロロホルム (0.40 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.014 mL, 0.100 mmol) 及び $R^{42}OCOC1$ (式中、 R^{42} は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.070 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム (0.70 mL) 及びトリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン (1% ジビニルベンゼン共重合体、約3.40 mmol/g、0.088 g、ノババイオケム社製)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをつ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣にクロロホルム (0.90 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.045 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2% ジビニルベンゼン共重合体、約3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをつ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:20)で精製し、化合物76~化合物80を得た。

【0271】

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第4表に記した。

【実施例 40】

【0272】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルカルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物81)

化合物P7 (0.206 g, 0.735 mmol) をTHF (7.0 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (0.192 g, 0.882 mmol) を加えて加熱還流下、終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、化合物81 (0.281 g, 0.735 mmol, 100%)を得た。

APCI-MS分析値は第4表に記した。

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.43 (brs, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.05 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (brd, J = 8.7 Hz, 2H).

【実施例 41】

【0273】

化合物82~化合物96の合成

化合物81 (0.011 g, 0.030 mmol) をTHF (0.40 mL) に溶解し、カリウムtert-ブトキシド (1 mol/L, 0.10 mL) 及び $R^{26}SO_2Cl$ (式中、 R^{26} は前記と同義である) (0.060 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、溶媒を留去し、残渣に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン (0.40 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.10 mL) を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルム (0.80 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.045 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンを経別し、溶媒を留去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィー (ボンデシル SCX、バリアン社製、2 mol/L アンモニアメタノール溶液で溶出) で精製し、化合物 82~化合物 96 を得た。

【0274】

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第 5 表 (1) ~ (2) に記した。

【実施例 42】

【0275】

{3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}フェニルアミン (化合物 97)

化合物 P7 (0.100 g, 0.357 mmol) をトルエン (7.1 mL) に溶解し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.059 g, 0.107 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.016 g, 0.0179 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (0.0411 g, 0.428 mmol) 及びヨウ化ベンゼン (0.0600 mL, 0.536 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、化合物 97 (0.017 g, 0.0477 mmol, 収率 13%) を得た。

APCI-MS: m/z 357 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.65 (brd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.87-7.00 (m, 5H), 7.12-7.25 (m, 3H).

【実施例 43】

【0276】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}フェニルアミン (化合物 98)

化合物 P8 を用い、実施例 42 と同様の方法により化合物 98 を得た (収率 30%)。

APCI-MS: m/z 357 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.88-7.05 (m, 8H), 7.20-7.27 (m, 2H).

【実施例 44】

【0277】

4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}安息香酸エチルエステル (化合物 99)

化合物 P7 (1.00 g, 3.57 mmol) をトルエン (36 mL) に溶解し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.396 g, 0.714 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.292 g, 0.357 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (0.515 g, 5.36 mmol) を加え、反応混合物を脱気し、次いで p-ブromo安息香酸エチル (0.699 mL, 4.28 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 80 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=75:35~35:75) で精製し、次いで得られた固体をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物 99 (1.01 g, 2.36 mmol, 収率 66%) を得た。

APCI-MS: m/z 429 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.04 (brs, 1H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.03-7.13 (m, 4H), 7.88-7.93 (m, 2H).

【実施例 4 5】

【0278】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル}アミン

(化合物100)

化合物P9 (0.259 g, 0.647 mmol) をTHF-DMF (3:1) (8.0 mL) に溶解し、N-メチルピペラジン (0.108 mL, 0.970 mmol)、EDC (0.248 g, 1.29 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.099 g, 0.647 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水及び飽和重曹水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物100 (0.262 g, 0.543 mmol, 収率84%) を得た。

APCI-MS: m/z 483 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.41 (brs, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.64 (brs, 4H), 5.40 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.95-7.08 (m, 6H), 7.29-7.34 (m, 2H).

【実施例 4 6】

【0279】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(ヒドロキシメチル)フェニル}アミン (化合物101)

化合物99 (0.453 mg, 1.06 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (1 mmol/L, 4.2 mL, 4.2 mmol) を加えて室温で10分間攪拌した。反応混合物にロッシェル塩水溶液とクロロホルムを加え、室温で4時間攪拌した後にクロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、化合物101 (0.384 g, 0.994 mmol, 収率94%) を得た。

APCI-MS: m/z 387 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.93-7.08 (m, 6H), 7.22-7.26 (m, 2H).

【実施例 4 7】

【0280】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル}アミン2フマル酸塩 (化合物102)

水素化リチウムアルミニウム (0.044 g, 1.16 mmol) をTHF (5.0 mL) に懸濁し、0 °C で塩化アルミニウム (0.0773 g, 0.580 mmol) のTHF (7.0 mL) 溶液を加え、そのまま10分間攪拌した。その後、化合物100 (0.140 g, 0.290 mmol) のTHF (6.0 mL) 溶液をゆっくりと加え、0 °C で15分間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣をTHFに溶解し、フマル酸 (74 mg, 0.58 mmol) のTHF (2 mL) 溶液を加えた。析出した沈殿を濾過し、THF及び酢酸エチルで順次洗浄して化合物102 (0.173 g, 0.247 mmol, 収率85%) を得た。

APCI-MS: m/z 469 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (10H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.61 (brs, 4H), 2.79 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.59 (s, 4H), 6.93-7.14 (m, 9H), 8.15 (s, 1H).

【実施例 4 8】

【0281】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{1-メチルピペリジン-4-イル}アミン (化合物103)

化合物P7 (0.200 g, 0.713 mmol) をジクロロエタン (3.0 mL) に懸濁し、酢酸 (0.50 mL)、1-メチル-4-ピペリドン (0.175 mL, 1.43 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.303 g, 1.43 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物103 (0.192 g, 0.509 mmol, 収率71%) を得た。

APCI-MS: m/z 378 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.96-2.13 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75-2.84 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 49】

【0282】

N-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}シクロヘキシルアミン (化合物104)

シクロヘキサノンを用い、実施例48と同様の方法により化合物104を得た (収率83%)。

APCI-MS: m/z 363 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.02-1.41 (m, 8H), 1.59-1.77 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 50】

【0283】

4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (化合物105)

4-オキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用い、実施例48と同様の方法により化合物105を得た (収率91%)。

APCI-MS: m/z 464 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.23-1.34 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.99 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75-2.94 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (brd, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 51】

【0284】

4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}シクロヘキサノールカルボン酸エチルエステル (化合物106)

化合物P7 (0.713 g, 2.54 mmol) をジクロロエタン (10 mL) に懸濁し、酢酸 (1.0 mL)、4-オキシシクロヘキサノールカルボン酸エチル (0.811 mL, 5.09 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.62 g, 7.63 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=7:3) で精製し、化合物106 (1.10 g, 2.54 mmol, 100%) をジアステレオマーの混合物 (混合比=7:3) として得た。

APCI-MS: m/z 435 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10 (m, 7/10H), 1.20-1.36 (m, 7+3/10H), 1.42-2.50 (m, 9H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.19 (m, 3/7H), 3.42 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.13 (m, 2+7/10H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (brd, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

【実施例 52】

【0285】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} {4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル} アミン (化合物107)

化合物P10 (1.15 g, 2.83 mmol) をTHF-DMF (5:1) (17 mL) に溶解し、N-メチルピペラジン (0.470 mL, 4.24 mmol)、EDC (0.813 g, 4.24 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.433 g, 2.83 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水及び飽和重曹水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: トリエチルアミン: クロロホルム=2.5:2.5:95) で精製し、目的化合物を含む画分のうち、低極性の画分の濃縮残渣をジエチルエーテルに溶解し、シュウ酸を加え、生成した結晶をろ取りジエチルエーテルで洗浄して化合物107の一方のジアステレオマー (化合物107a) のシュウ酸塩 (0.518 g, 0.895 mmol, 収率32%) を得た。

APCI-MS: m/z 489 $[M + H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.50-1.77 (m, 6H), 2.50 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.61 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.90 (brs, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.64 (brs, 4H), 5.24 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

また高極性の画分の濃縮残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物107のもう一方のジアステレオマー (化合物107b) (0.105 g, 0.215 mmol, 収率7.6%) を得た。

APCI-MS: m/z 489 $[M + H]^+$

1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.14 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.50 (7H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.07 (brs, 1H), 3.44 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

【実施例 53】

【0286】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} {4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル} アミン (化合物108)

化合物107aのシュウ酸塩 (0.200 g, 0.346 mmol) を飽和重曹水に懸濁し、クロロホルムで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣をTHF (2.5 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.105 g, 2.76 mmol) 及び塩化アルミニウム (0.092 g, 0.691 mmol) のTHF (8 mL) 溶液を加えて、0 °Cで15分間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、化合物108の一方のジアステレオマー (0.125 g, 0.263 mmol, 収率76%) を得た。

APCI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.27 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.55-1.72 (m, 7H), 2.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

また、化合物107b (0.057 g, 0.117 mmol) をTHF (1.1 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.0178 g, 0.468 mmol) 及び塩化アルミニウム (0.031 g, 0.234 mmol) のTHF (3.0 mL) 溶液を加えて、0 °Cで15分間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、化合物108のもう一方のジアステレオマー (0.0426 mg, 0.0897 mmol, 収率77%) を得た。

APCI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95-1.06 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.47 (m, 1H)

, 1.66 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.43 (brs, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 54】

【0287】

cis-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸モルホリニルアミド (化合物109c) 及び trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸モルホリニルアミド (化合物109t)

化合物P31 (180 mg, 0.443 mmol) を THF-DMF (5:1) (2.6 mL) に懸濁し、モルホリン (0.0579 mL, 0.664 mmol)、EDC (127 mg, 0.664 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (67.8 mg, 0.443 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を DMF-エタノール (1:4) から再結晶し、化合物109c (183 mg, 0.384 mmol, 86.9%) を得た。

APCI-MS: m/z 476 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.74-1.94 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.46-3.68 (m, 9H), 3.86 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

一方、化合物P32を用い、上記と同様にして化合物109t (収率95%) を得た。

APCI-MS: m/z 476 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10 (dq, $J = 12.5, 3.8$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.62-1.85 (m, 4H), 2.19 (brd, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.44 (tt, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.43-3.76 (m, 9H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 55】

【0288】

trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ピロリジン-1-イルアミド (化合物110t) 及び cis-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ピロリジン-1-イルアミド (化合物110c)

化合物P32及びピロリジンを用い、実施例54と同様にして化合物110t (収率84%) を得た。

APCI-MS: m/z 460 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10 (dq, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.62-2.01 (m, 8H), 2.18 (br d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.34 (tt, $J = 11.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

一方、化合物P31及びピロリジンを用い、実施例54と同様にして化合物110c (収率73%) を得た。

APCI-MS: m/z 460 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.55-2.00 (m, 12H), 2.43 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.60 (brs, 1H), 3.93 (brd, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【実施例 56】

【0289】

trans-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-(モルホリン-4-イル)メチルシクロヘキシル]アミン (化合物111t) 及びcis-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-(モルホリン-4-イル)メチルシクロヘキシル]アミン0.5シウ酸塩 (化合物111c)

水素化アルミニウムリチウム (35.1 mg, 0.925 mmol) をTHF (1 mL) に懸濁し、0 °Cに冷却した後、三塩化アルミニウム (61.7 mg, 0.463 mmol) のTHF溶液 (0.8 mL) を加え、10分間攪拌した。次に化合物109t (0.170 g, 0.231 mmol) のTHF溶液 (2.0 mL) をゆっくりと滴下し、0 °Cで1時間攪拌した。2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をDMF-エタノール (1:4) から再結晶し、化合物111t (88.7 mg, 0.192 mmol, 83.1%) を得た。

APCI-MS: m/z 462 [M + H]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.91-1.13 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.87 (brd, J = 11.7 Hz, 2H), 2.10 (brd, J = 11.7 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 3.69 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

一方、化合物109c (0.100 g, 0.210 mmol) を用い、上記と同様にしてcis-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-(モルホリン-4-イル)メチルシクロヘキシル]アミンを得た。これをジエチルエーテルに溶解し、エタノールに溶解したシウ酸 (39.7 mg, 0.441 mmol) を加え、次いで濃縮し、残渣を水から再結晶し、化合物111c (63.0 mg, 0.124 mmol, 59.1%) を得た。

APCI-MS: m/z 462 [M + H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.60 (m, 8H), 1.72 (brs, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.63 (m, 4H), 2.79 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.39 (brs, 1H), 3.65 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

【実施例 57】

【0290】

trans-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-ピロリジン-1-イルメチルシクロヘキシル]アミン (化合物112t) 及びcis-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-ピロリジン-1-イルメチルシクロヘキシル]アミン (化合物112c)

化合物110tを用い、実施例56と同様にして、化合物112t (収率81%) を得た。

APCI-MS: m/z 446 [M + H]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.92-1.14 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.89 (brd, J = 10.3 Hz, 2H), 2.09 (brd, J = 10.3 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.14 (brs, 1H), 3.45 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

一方、化合物110cを用い、実施例56と同様にして、化合物112c (収率78%) を得た。

APCI-MS: m/z 446 [M + H]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.55-1.73 (m, 7H), 1.76 (m, 4H), 2.32 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.50 (brs, 1H), 3.71 (brs, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

【実施例 58】

【0291】

trans-4-[4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フ

フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボニル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
(化合物113)

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル及び化合物P32を用い、実施例54と同様にして、化合物113 (収率92%)を得た。

APCI-MS: m/z 575 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.11 (dq, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.62-1.85 (m, 4H), 2.19 (brd, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.46 (tt, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 7H), 3.58 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【実施例 59】

【0292】

trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ピペラジン-1-イルアミド (化合物114)

化合物113 (261 mg, 0.454 mmol) をクロロホルム (1.7 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4.5 mL) を加え、0 °C で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテル (1:20) から再結晶し、化合物114 (201 mg, 0.423 mmol, 93.3%)を得た。

APCI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10 (dq, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.19 (brd, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.46 (tt, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.84 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.43-3.64 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 60】

【0293】

trans-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル(4-ピペラジン-1-イルメチルシクロヘキシル)アミン (化合物115)

化合物114を用い、実施例56と同様にして、化合物115 (収率56%)を得た。

APCI-MS: m/z 461 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.90-1.14 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.87 (brd, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.09 (brd, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 61】

【0294】

trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]アミド (化合物116)

(ピペリジン-4-イル)メタノール及び化合物P32を用い、実施例54と同様にして、化合物116 (収率91%)を得た。

APCI-MS: m/z 504 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.02-1.25 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.59-1.86 (m, 7H), 2.18 (brd, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.42-2.56 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.02 (brt, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.41-3.56 (m, 3H), 3.93 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.66 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

= 8.4 Hz, 2H).

【実施例 62】

【0295】

trans-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]
[4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル]アミン (化合物117)

化合物116を用い、実施例56と同様にして、化合物117 (収率72%) を得た。

APCI-MS: m/z 490 [M + H]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90-1.14 (m, 4H), 1.18-1.73 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 4H), 2.05-2.14 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

【実施例 63】

【0296】

trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物118)

1-(2-アミノエチル)ピロリジン及び化合物P32を用い、実施例54と同様にして、化合物118 (収率63%) を得た。

APCI-MS: m/z 503 [M + H]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (dq, J = 12.4, 3.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.62 (dq, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 1.73-2.22 (m, 9H), 2.50 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.34 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.11 (brs, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

【実施例 64】

【0297】

trans-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-[(2-ピロリジン-1-イルエチルアミノ)メチル]シクロヘキシル]アミン シュウ酸塩 (化合物119)

化合物118を用い、実施例56と同様にして、化合物119 (収率21%) を得た。

APCI-MS: m/z 489 [M + H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97-1.13 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 6H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.58 (m, 4H), 2.65-2.82 (m, 6H), 2.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

【実施例 65】

【0298】

trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物121)

化合物P32及び4-(2-アミノエチル)モルホリンを用い、実施例54と同様にして、化合物121 (収率74%) を得た。

APCI-MS: m/z 519 [M + H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (brq, J = 12.3 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.43 (brq, J = 12.8 Hz, 2H), 1.70 (brd, J = 12.5 Hz, 2H), 1.94 (brd, J = 11.7 Hz, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 6H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.13 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.38 (brd, J = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.63 (brt, J = 5.7 Hz, 1H).

【実施例 66】

【0299】

trans-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]
]4-[(2-モルホリノエチルアミノ)メチル]シクロヘキシル]アミン (化合物122)

化合物121を用い、実施例56と同様にして、化合物122 (収率46%) を得た。

APCI-MS: m/z 505 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.95-1.15 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.47 (m, 1H),
1.84 (brd, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.12 (brd, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.41-2.52 (m, 8H), 2.
59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.
14 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 3.70 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H),
6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例67】

【0300】

trans-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル
ルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-モルホリノピペリジン-1-イル)アミド (化合物12
3)

化合物P32を用い、実施例54と同様にして、化合物123 (収率82%) を得た。

APCI-MS: m/z 559 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.11 (brq, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.
38 (m, 2H), 1.60-1.97 (m, 6H), 2.18 (brd, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.35-2.60 (m, 7H), 2.
60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.03 (brt, $J = 12.5$ Hz, 1H),
3.22 (m, 1H), 3.44 (brs, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.94 (brd, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.64
(brd, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.
97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例68】

【0301】

trans-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]
]4-(4-モルホリノピペリジン-1-イルメチル)シクロヘキシル]アミン (化合物124)

化合物123を用い、実施例56と同様にして、化合物124 (収率82%) を得た。

APCI-MS: m/z 545 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.89-1.15 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.40-1.92 (m,
9H), 2.05-2.20 (m, 5H), 2.54 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J =$
7.6 Hz, 2H), 2.88 (brd, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.45 (brs, 1H), 3.71 (m,
4H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz,
2H).

【実施例69】

【0302】

cis-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミ
ノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物125c) 及びtr
ans-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミ
ノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物125t)

化合物P19 (0.300 g, 0.764 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、1-メチルピペ
ラジン (0.127 mL, 1.14 mmol)、EDC (0.220 g, 1.14 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾト
リアゾール水和物 (0.176 g, 1.14 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物
をクロロホルムにて希釈し、水、飽和重曹水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水
硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (クロロホルム: メタノール=20:1) にて精製することにより化合物125c (0.345
g, 95%) を得た。

ESI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.53-1.66 (m, 4H), 1.74-1.92 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.38
(m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.60 (s, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.62 (m, 2H),

5.29 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

一方、化合物P22 (90.0 mg, 0.229 mmol) を用い、上記と同様の方法にて化合物125t (0.101 g, 94%) を得た。

ESI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.11 (dq, $J = 3.7, 12.8$ Hz, 2H), 1.66 (dq, $J = 3.2, 13.9$ Hz, 2H), 2.16 (brd, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.16 (brd, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【実施例 70】

【0303】

cis-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物126)

水素化アルミニウムリチウム (96.0 mg, 1.45 mmol) をTHF (5 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却した後、三塩化アルミニウム (96.0 mg, 0.720 mmol) を加え、10分間攪拌した。次に化合物125 (0.170 g, 0.358 mmol) のTHF溶液をゆっくりと滴下し、その後室温にて2時間攪拌した。反応混合物に3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え過剰の試薬を分解し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) にて精製することにより化合物126 (0.134 g, 81%) を得た。

ESI-MS: m/z 461 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.24 (m, 2H), 1.60 (m, 7H), 2.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (br-s, 7H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 3.48 (br-s, 1H), 3.77 (br-s, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

【実施例 71】

【0304】

trans-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物127t) 及びcis-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物127c)

化合物P22 (0.210 g, 0.535 mmol) 及び1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.105 mL, 0.800 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物127t (0.244 g, 90%) を得た。

ESI-MS: m/z 505 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10 (brq, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.60 (brq, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.93 (brd, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.07 (tt, $J = 2.9$ Hz, 12.1 Hz, 1H), 2.16 (brd, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.41-2.46 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 3.19 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 6.06 (brs, 1H), 6.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

cis-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド

一方、化合物P19を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物127c (収率73%) を得た。

APCI-MS: m/z 505 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.62-1.88 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.35 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.55 (brs, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (brd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.02 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【実施例 72】

【0305】

trans-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物128)

化合物P22 (80.0 mg, 0.204 mmol) 及び1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0390 mL, 0.311 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物128 (0.100 g, 92%) を得た。

ESI-MS: m/z 489 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10 (dq, $J = 2.9, 14.3$ Hz, 2H), 1.61 (dq, $J = 2.9, 12.7$ Hz, 2H), 1.75-1.80 (m, 4H), 1.93 (brd, $J = 14.3$ Hz, 2H), 2.08 (tt, $J = 3.1, 11.9$ Hz, 1H), 2.16 (brd, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.49-2.58 (m, 6H), 2.59 (s, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.33 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.08 (brs, 1H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 73】

【0306】

trans-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノメチル]シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物129t) 及びcis-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノメチル]シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン2シユウ酸塩 (化合物129c)

化合物127t (0.210 g, 0.416 mmol) を用い、実施例70と同様の方法にて、化合物129t (0.191 g, 94%) を得た。

ESI-MS: m/z 491 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.01-1.21 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.85 (brd, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.12 (brd, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.44-2.49 (m, 8H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.49 (brs, 1H), 3.71 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

一方、化合物127cを用い、実施例56と同様の方法にて、化合物129c (収率38%) を得た。

APCI-MS: m/z 491 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.35-1.62 (m, 8H), 1.79 (brs, 1H), 2.40-2.46 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.50 (3H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.57 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 6.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 74】

【0307】

trans-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]アミド (化合物130t) 及びcis-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]アミド (化合物130c)

化合物P22 (0.150 g, 0.382 mmol) 及び4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン (98.0 mg, 0.575 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物130t (0.174 g, 84%) を得た。

【0308】

ESI-MS: m/z 545 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (brq, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.34 (brq, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.63-1.88 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.53 (m, 6H), 2.57 (s, 6H), 3.00 (brt, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.48 (brs, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.91 (brd, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.62 (brd, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

一方、化合物P19を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物130c (収率97%) を得た。

APCI-MS: m/z 545 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.38 (m, 2H), 1.53-1.96 (m, 10H), 2.39 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 6H), 2.60 (s, 6H), 3.02 (brt, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.85-3.97 (m, 2H), 4.63 (brd, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【実施例 75】

【0309】

trans-4-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物131t) 及び cis-4-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物131c)

化合物130t (0.110 g, 0.201 mmol) を用い、実施例70と同様の方法にて、化合物131t (84.4 mg, 79%) を得た。

ESI-MS: m/z 531 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.91-1.07 (m, 4H), 1.47-1.56 (m, 3H), 1.73-1.89 (m, 6H), 2.07-2.15 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.49-2.15 (m, 4H), 2.57 (s, 6H), 2.87 (brd, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

一方、化合物130cを用い、実施例70と同様の方法にて、化合物131c (収率81%) を得た。

APCI-MS: m/z 531 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.18-1.30 (m, 2H), 1.43-1.93 (m, 13H), 2.10-2.21 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.88 (m, 2H), 3.51 (brs, 1H), 3.68-3.75 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 76】

【0310】

cis-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸モルホリニルアミド (化合物131-I)

化合物P19を用い、実施例54と同様にして、化合物131-I (収率88%) を得た。

APCI-MS: m/z 462 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.52-1.67 (m, 4H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.60 (s, 6H), 1.46-1.69 (m, 9H), 1.96 (brd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

【実施例 77】

【0311】

cis-[4-(モルホリン-4-イルメチル)シクロヘキシル][4-(2,5,7-トリメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物131-II)

化合物131-Iを用い、実施例56と同様にして、化合物131-II (収率67%) を得た。

APCI-MS: m/z 448 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.19-1.33 (m, 2H), 1.55-1.71 (m, 7H), 2.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.52 (brs, 1H), 3.69 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

【実施例 78】

【0312】

cis-(2,5,7-トリメチル-3H-[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]アミド (化合物131-III)

化合物P19及びピペリジン-4-イルメタノールを用い、実施例54と同様にして、化合物131-III (収率100%) を得た。

APCI-MS: m/z 490 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.05-1.25 (m, 2H), 1.49-1.95 (m, 11H), 2.50 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 3.02 (brt, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.46-3.64 (m, 3H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.66 (brd, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【実施例 79】

【0313】

cis-4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物131-IV)

化合物131-IIIを用い、実施例56と同様にして、化合物131-IV (収率62%)を得た。

APCI-MS: m/z 476 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.20-1.98 (m, 16H), 2.18 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.88 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 80】

【0314】

trans-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミド (化合物132)

化合物P25 (0.150 g, 0.382 mmol) 及び1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.0760 mL, 0.579 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物132 (0.183 g, 95%)を得た。

ESI-MS: m/z 505 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (dq, $J = 2.4, 13.8$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.58 (dq, $J = 2.6, 12.5$ Hz, 2H), 1.91 (brd, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.06 (tt, $J = 3.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.67-3.70 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.06 (brs, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

【実施例 81】

【0315】

trans-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物133)

化合物P25 (80.0 mg, 0.204 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物133 (89.0 mg, 92%)を得た。

ESI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (brq, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.66 (brq, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.78 (brd, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.15 (brd, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.34-2.48 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

【実施例 82】

【0316】

trans-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物134)

化合物P25 (80.0 mg, 0.204 mmol) 及び1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0390 mL, 0.311 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物134 (91.0 mg, 91%)を得た。

ESI-MS: m/z 489 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.19 (dq, $J = 3.3, 12.7$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.60 (dq, $J = 3.3, 13.0$ Hz, 2H), 1.74-1.79 (m, 4H), 1.92 (brd, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.07 (tt, $J = 3.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.15 (brd, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.50 (brs, 4H),

2.57 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.33 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.07 (brs, 1H), 6.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

【実施例 83】

【0317】

trans-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノメチルシクロヘキシル[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物135)

化合物132 (0.144 g, 0.285 mmol) を用い、実施例70と同様の方法にて、化合物135 (0.115 g, 82%) を得た。

ESI-MS: m/z 491 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.94-1.23 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.81 (brd, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.08 (brd, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.40-2.48 (m, 8H), 2.64 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.49 (brs, 1H), 3.67 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【実施例 84】

【0318】

trans-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサカルボン酸[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミド (化合物136)

化合物P27 (0.150 g, 0.396 mmol) 及び1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.0780 mL, 0.594 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物136 (0.171 g, 88%) を得た。

ESI-MS: m/z 491 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.11 (dq, $J = 3.3, 11.4$ Hz, 2H), 1.61 (dq, $J = 2.9, 12.1$ Hz, 2H), 1.94 (brd, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.09 (tt, $J = 3.7, 11.7$ Hz, 1H), 2.18 (brd, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.43-2.50 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.34 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.69-3.72 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 6.00 (brs, 1H), 6.48 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【実施例 85】

【0319】

trans-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物137)

化合物P27 (60.0 mg, 0.158 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物137 (70.7 mg, 97%) を得た。

ESI-MS: m/z 461 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (dq, $J = 3.3, 12.5$ Hz, 2H), 1.65 (dq, $J = 2.2, 13.2$ Hz, 2H), 1.77 (brd, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.14 (brd, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.44 (tt, $J = 4.6, 11.3$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.20 (tt, $J = 3.7, 11.4$ Hz, 1H), 3.47 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【実施例 86】

【0320】

trans-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物138)

化合物P27 (60.0 mg, 0.158 mmol) 及び1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0300 mL, 0.239 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物138 (41.0 mg, 54%) を得た。

ESI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (dq, $J = 3.3, 12.8$ Hz, 2H), 1.60 (dq, $J = 2.9, 12.5$

Hz, 2H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.92 (brd, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.07 (tt, $J = 3.7, 12.1$ Hz, 1H), 2.14 (brd, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49-2.60 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.33 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.17 (brs, 1H), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【実施例 87】

【0321】

trans-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノメチルシクロヘキシル[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物139)

化合物136 (0.120 g, 0.244 mmol) を用い、実施例70と同様の方法にて、化合物139 (78.9 mg, 68%) を得た。

ESI-MS: m/z 477 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.94-1.13 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.82 (brd, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.08 (brd, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.39-2.49 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.67 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【実施例 88】

【0322】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]ピペリジン (化合物140)

化合物105 (1.44 g, 3.11 mmol) のクロロホルム溶液 (12 mL) に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (9.0 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調整し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた結晶にジイソプロピルエーテルを加えて30分間攪拌し、結晶をろ取した。減圧乾燥することにより、化合物140 (0.864 g, 2.38 mmol, 76%) を得た。

APCI-MS: m/z 363 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.26 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.48$ Hz, 3H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 4H), 2.79 (q, $J = 7.48$ Hz, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.35$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.35$ Hz, 2H).

【実施例 89】

【0323】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン (化合物141)

化合物140 (0.100g, 0.28 mmol) のジクロロエタン溶液に酢酸 (0.48 mL, 0.84 mmol) 及び1-メチル-4-ピペリドン (0.84 mL, 0.68 mmol) を加えた。20分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.0827 g, 0.39 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-エタノールから再結晶することにより、化合物141 (0.0767 g, 0.17 mmol, 59%) を得た。

APCI-MS: m/z 461 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.48$ Hz, 3H), 1.30-1.46 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 3H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.48$ Hz, 2H), 2.80-2.85 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H).

【実施例 90】

【0324】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (化合物142)

化合物P33 (0.277 g, 1.30 mmol) のジクロロメタン溶液に、化合物P7 (0.241 g, 0.86 mmol) 及び酢酸 (0.345 mL, 6.02 mmol) を加えた。15分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.547 g, 2.58 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタン溶液で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) で精製した。得られた固体をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、化合物142 (0.243 g, 0.51 mmol, 59%) を得た。

APCI-MS: m/z 464 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.05-1.25 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.49$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.68-1.73 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H).

【実施例 9 1】

【0325】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン (化合物143)

化合物142 (0.338 g, 0.71 mmol) のクロロホルム溶液 (3.0 mL) に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え室温で30分間攪拌した。減圧濃縮した後、反応混合物を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調整した。クロロホルムで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液=7:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物143 (43.2 mg, 0.11 mmol, 16%) を得た。

APCI-MS: m/z 364 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.24 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.55$ Hz, 3H), 1.63-1.76 (m, 3H), 2.55 (dd, $J = 2.57, 12.10$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.55$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 12.10$ Hz, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H).

【実施例 9 2】

【0326】

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル{4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}アミン (化合物144)

化合物P7 (500 mg, 1.78 mmol) を1,2-ジクロロエタン (13 mL) に懸濁させ、0 °Cで1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-カルボアルデヒド (455 mg, 2.68 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (755 mg, 3.56 mmol) を加え、0 °Cで3時間攪拌した。2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:1~1:0) で精製し、得られた目的化合物をジエチルエーテルから結晶化し、化合物144 (546 mg, 1.26 mmol, 70.5%) を得た。

APCI-MS: m/z 471 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.47-1.59 (m, 3H), 1.73-1.83 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.97 (brd, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.71 (brs, 1H), 3.94 (s, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 9 3】

【0327】

2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-アミノベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イ

ルメチル)フェニルアミノ]アセトフェノン (化合物145)

化合物P7 (100 mg, 0.36 mmol) をTHF (3.0 mL) に溶解し、2-ブロモアセトフェノン (86 mg, 0.43 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.125 mL, 0.72 mmol) を加え加熱還流下で攪拌した。8時間後、水を加え反応を停止し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) で精製した。得られた結晶をエタノールで再結晶し、化合物145 (69.8 mg, 0.18 mmol, 49%) を得た。

APCI-MS: m/z 399 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.55$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.98-8.01 (m, 2H).

【実施例 94】

【0328】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン (化合物146)

化合物140 (100 mg, 0.28 mmol) のジクロロエタン溶液に、酢酸 (0.842 mL, 1.47 mmol) 及び1-メチル-4-ピペリドン (0.638 mL, 0.53 mmol) を加えた。10分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.134 g, 0.63 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/Lアンモニアメタノール溶液=7:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物146 (44.2 mg, 0.093 mmol, 44%) を得た。

APCI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.27-1.38 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.53$ Hz, 3H), 1.53-1.75 (m, 6H), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.13-2.25 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.90-2.98 (m, 6H), 5.30 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H).

【実施例 95】

【0329】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン (化合物147)

工程1

化合物140 (0.200 g, 0.55 mmol) をTHF-DMF (1:4) (5.0 mL) に溶解し、EDC (0.138 g, 0.72 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (89.2 mg, 0.66 mmol) 及び1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (151 mg, 0.66 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=19:1) で精製し、4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン (0.311 g, 0.54 mmol, 98%) を得た。

APCI-MS: m/z 575 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.70$ Hz, 3H), 1.27-1.32 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.65-1.73 (m, 5H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.73-2.84 (m, 4H), 2.81 (q, $J = 7.70$ Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H).

工程2

工程1で得られた4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメ

チル)フェニルアミノ]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン (0.311 g, 0.54 mmol) のクロロホルム溶液 (5.0 mL) に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調整した後、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた結晶にジイソプロピルエーテルを加え加熱還流下で1時間攪拌し、結晶をろ取した。減圧乾燥することにより化合物147 (0.153 g, 0.32 mmol, 60%) を得た。

APCI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.33 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.48$ Hz, 3H), 1.65-1.73 (m, 6H), 1.65-1.73 (m, 6H), 2.02-2.06 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.57-2.68 (m, 3H), 2.79 (q, $J = 7.48$ Hz, 2H), 3.01-3.16 (m, 4H), 3.45 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H).

【実施例 96】

【0330】

4-{[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル}シクロヘキサノン (化合物148)

化合物144 (488 mg, 1.12 mmol) をTHF (7.4 mL) に溶解し、5% 塩酸 (3.7 mL) を加え室温で9時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:19) で精製し、得られた目的化合物をジエチルエーテルから結晶化し、化合物148 (360 mg, 0.922 mmol, 82.1%) を得た。

APCI-MS: m/z 471 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 3H), 2.26-2.46 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05 (brd, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.76 (brs, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 97】

【0331】

(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル){4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}アミン (化合物149)

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オンを用い、実施例92と同様にして、化合物149 (収率69%) を得た。

APCI-MS: m/z 421 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.32-1.58 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.48 (brd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

【実施例 98】

【0332】

[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシルメチル]アミン 2フマル酸塩 (化合物150)

化合物148 (110 mg, 0.282 mmol) を1,2-ジクロロエタン (2.8 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.625 mL, 0.563 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (119 mg, 0.563 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 mol/Lアンモニアメタノール溶液:クロロホルム=1:19) で精製した。得られた化合物をTHFに溶解し、フマル酸 (68.7 mg, 0.592 mmol) のTHF溶液を加えて生じた沈殿をろ取し、化合物150 (137 mg, 0.194 mmol, 68.8%) を得た。

APCI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 0.82-1.22 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.32-1.88 (m, 8H), 2.23-2.90 (m, 22H), 5.24 (s, 2H), 6.42-6.50 (m, 2H), 6.58 (s, 4H), 6.88-6.95 (m, 3H).

【実施例 99】

【0333】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノン (化合物151)

化合物149を用い、実施例148と同様にして、化合物151 (収率59%) を得た。

APCI-MS: m/z 377 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.59 (brs, 1H), 3.70 (brs, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

【実施例 100】

【0334】

trans-4-[[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル]シクロヘキサノール (化合物152)

水素化リチウムアルミニウム (23.3 mg, 0.616 mmol) を THF (0.6 mL) に懸濁し、0 °C で塩化アルミニウム (41.1 mg, 0.308 mmol) の THF (0.6 mL) 溶液を加え5分間攪拌した。その後、化合物148 (60.0 mg, 0.154 mmol) の THF (1.4 mL) 溶液を加え、0 °C で0.5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:49) で精製し、得られた化合物をジエチルエーテルから結晶化し、化合物152 (シス体:トランス体=15:85, 38.1 mg, 0.0971 mmol, 63.2%) を得た。

APCI-MS: m/z 393 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.02 (dq, $J = 12.6, 2.6$ Hz, $2 \times 0.85H$), 1.25 (m, $2 \times 0.85H$), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.42-1.78 (m, $8 \times 0.15H$), 1.85 (brd, $J = 12.6$ Hz, $2 \times 0.85H$), 2.00 (brd, $J = 12.6$ Hz, $2 \times 0.85H$), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 6.6$ Hz, $2 \times 0.85H$), 2.97 (d, $J = 6.1$ Hz, $2 \times 0.15H$), 3.57 (m, 0.85H), 3.68 (m, 1H), 4.00 (m, 0.15H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【実施例 101】

【0335】

4-[[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル]テトラヒドロピラン (化合物153)

化合物P7 (0.150 g, 0.54 mmol) のジクロロメタン溶液にテトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒド (98.2 mg, 0.86 mmol) 及び酢酸 (0.010 mL, 0.17 mmol) を加え20分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.343 g, 1.62 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物153 (82.8 mg, 0.22 mmol, 41%) を得た。

APCI-MS: m/z 379 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.57$ Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.57$ Hz, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.95-4.00 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H).

【実施例 102】

【0336】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(4-テトラヒドロピラニル)ピペリジン (化合物154)

化合物143 (0.166 g, 0.44 mmol) のジクロロエタン溶液に酢酸 (0.176 mL, 3.08 mmol) 及びテトラヒドロ-4-ピラノン (0.224 mL, 2.42 mmol) を加え20分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.345 g, 1.63 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液=7:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物154 (44.2 mg, 0.093 mmol, 44%) を得た。

APCI-MS: m/z 462 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.33 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 5H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.52$ Hz, 2H), 2.97-3.00 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.99-4.04 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H).

【実施例 103】

【0337】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]テトラヒドロピラン (化合物155)

化合物P7 (0.150 g, 0.54 mmol) のジクロロメタン溶液にテトラヒドロ-4-ピラノン (0.075 mL, 0.81 mmol) 及び酢酸 (0.216 mL, 3.78 mmol) を加え30分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.343 g, 1.62 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物155 (53.0 mg, 0.15 mmol, 27%) を得た。

APCI-MS: m/z 365 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.49$ Hz, 3H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.79 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.92-3.97 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H).

【実施例 104】

【0338】

4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン (化合物156)

化合物143 (0.150 g, 0.40 mmol) のエタノール溶液にアセトン (0.029 mL, 0.40 mmol) 及びテトライソプロポキシチタン (0.149 mL, 0.50 mmol) を加えた。1時間後、シアン化水素化ホウ素ナトリウム (17 mg, 0.27 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えクロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物156 (21.5 mg, 0.051 mmol, 13%) を得た。

APCI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.07 (d, $J = 6.61$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.53$ Hz, 3H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 6H), 1.76-1.80 (m, 3H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.60 (s,

3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.53$ Hz, 2H), 2.93-2.98 (m, 6H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H).

【実施例 105】

【0339】

4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン (化合物157)

工程1

化合物P33 (1.44 g, 6.77 mmol) のジクロロメタン溶液に、化合物P11 (1.20 g, 4.51 mmol) 及び酢酸 (0.074 mL, 1.35 mmol) を加え15分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.86 g, 13.5 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製し4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.60 g, 3.45 mmol, 77%) を得た。

APCI-MS: m/z 464 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.06-1.26 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.63-1.75 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 4.09-4.11 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H).

工程2

工程1で得られた4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.53 g, 3.31 mmol) のクロロホルム溶液 (15 mL) に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (7.0 mL) を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調整し、クロロホルムで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、化合物157 (1.20 g, 3.3 mmol, 99%) を得た。

APCI-MS: m/z 364 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.24 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.58$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.58$ Hz).

【実施例 106】

【0340】

4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(4-テトラヒドロピラニル)ピペリジン (化合物158)

化合物157 (0.250 g, 0.69 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液にテトラヒドロ-4-ピラノン (0.096 mL, 1.04 mmol) を加え15分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.439 g, 2.07 mmol) を加え室温で5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物158 (0.166 g, 0.37 mmol, 54%) を得た。

APCI-MS: m/z 448 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.24-1.36 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 3H), 1.72-1.76 (m, 4H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.95-2.99 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.99-4.04 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.59$ Hz).

【実施例 107】

【0341】

4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-メチルピペリジン (化合物159)

工程1

化合物P37 (0.50 g, 1.88 mmol) のTHF-DMF溶液 (1:1) (6.0 mL) にEDC (0.468 g, 2.44 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.305 g, 2.26 mmol) 及び1-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩 (0.406 g, 2.26 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで3回抽出し、有機層を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:2 mol/L アンモニア-メタノール=19:1) で精製し、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミド] (0.596 g, 1.52 mmol, 81%) を得た。

APCI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.86-2.01 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H).

工程2

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (77.4 mg, 2.04 mmol) のTHF溶液 (3.0 mL) に0 °Cで三塩化アルミニウム (0.136 g, 1.02 mmol) のTHF溶液 (2.5 mL) を滴下しながら加えた。次に、工程1で得られた1-メチルピペリジン-4-カルボン酸[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミド] (1.53 g, 3.31 mmol) のTHF溶液 (3.0 mL) を滴下しながら加えた。0 °Cで15分間攪拌した後、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物159 (44.3 mg, 0.12 mmol, 23%) を得た。

APCI-MS: m/z 378 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.26-1.39 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 1H), 1.72-1.94 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H).

【実施例108】

【0342】

4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン (化合物160)

化合物157 (0.250 g, 0.69 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液に、1-メチル-4-ピペリドン (0.128 mL, 1.04 mmol) を加え20分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.439 g, 2.07 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物160 (0.139 g, 0.30 mmol, 44%) を得た。

APCI-MS: m/z 461 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.37 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 8H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 6H), 3.72 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H).

【実施例109】

【0343】

4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン (化合物161)

化合物157 (0.350 g, 0.97 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液にアセトン (0.106 mL, 1.46 mmol) を加え20分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.616 g, 2.91 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物161 (0.205 g, 0.51mmol, 52%) を得た。

APCI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.03 (d, $J = 6.60$ Hz, 6H), 1.28-1.33 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.71-3.72 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.53$ Hz).

【実施例 110】

【0344】

trans-4-[4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物162)

化合物P29 (75.0 mg, 0.158 mmol) 及び1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.032 mL, 0.244 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物162 (83.6 mg, 95%) を得た。

ESI-MS: m/z 557 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (dq, $J = 2.4, 14.0$ Hz, 2H), 1.58 (dq, $J = 2.6, 15.3$ Hz, 2H), 1.91 (brd, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.06 (tt, $J = 3.5, 12.0$ Hz, 1H), 2.14 (brd, $J = 11.9, 2H$), 2.42-2.48 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.33 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.67-3.81 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 6.02 (brs, 1H), 6.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H).

【実施例 111】

【0345】

trans-4-[4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物163)

化合物P29 (75.0 mg, 0.158 mmol) を用い、実施例69と同様の方法にて、化合物163 (83.2 mg, 100%) を得た。

ESI-MS: m/z 527 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08 (brq, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.65 (brq, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.76 (brd, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.14 (brd, $J = 10.7, 2H$), 2.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.50 (dd, $J = 1.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

【実施例 112】

【0346】

4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (化合物164)

化合物P33 (0.810 g, 3.80 mmol) のジクロロメタン溶液に、化合物P35 (0.809 g, 3.04 mmol) を加え15分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.93 g, 9.12 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾

燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、化合物164（1.44 g, 3.04 mmol, 100%）を得た。

APCI-MS: m/z 464 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.16 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.49$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.66-1.73 (m, 3H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.87 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H), 2.96-2.98 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 5.14$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.14$ Hz, 1H).

【実施例 113】

【0347】

4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン（化合物165）

化合物164（1.44 g, 3.04 mmol）のクロロホルム溶液（15 mL）に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（7.0 mL）を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調整し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、化合物165（1.03 g, 2.84 mmol, 93%）を得た。

APCI-MS: m/z 364 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.12-1.23 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.57$ Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.86 (q, $J = 7.57$ Hz, 2H), 2.95-2.97 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.97-7.00 (m, 3H), 8.20 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H).

【実施例 114】

【0348】

4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン（化合物166）

化合物165（0.250 g, 0.69 mmol）の1,2-ジクロロエタン溶液（3.5 mL）に、1-メチル-4-ピペリドン（0.128 mL, 1.04 mmol）を加え20分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.439 g, 2.07 mmol）を加え室温で4時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：2 mol/Lアンモニア-メタノール溶液＝19：1）で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物166（0.172 g, 0.37 mmol, 54%）を得た。

APCI-MS: m/z 461 $[M + H]^+$

1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.29 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H), 1.57-1.62 (m, 3H), 1.73-1.77 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.86 (q, $J = 7.60$ Hz, 2H), 2.87-2.98 (m, 6H), 3.69-3.73 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 4.86$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 4.86$ Hz, 1H).

【図面の簡単な説明】

【0349】

【図1】 化合物53のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

【図2】 化合物81のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

【図3】 化合物118のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

【図4】 化合物160のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

【符号の説明】

【0350】

: $p < 0.0001$ （陽性対照群の陰性対照群対比；Aspin-welch test）

*** : $p = 0.0005$ （化合物53投与群の陽性対照群対比；Student's t-test）

××× : $p < 0.0001$ （陽性対照群の陰性対照群対比；Aspin-welch test）

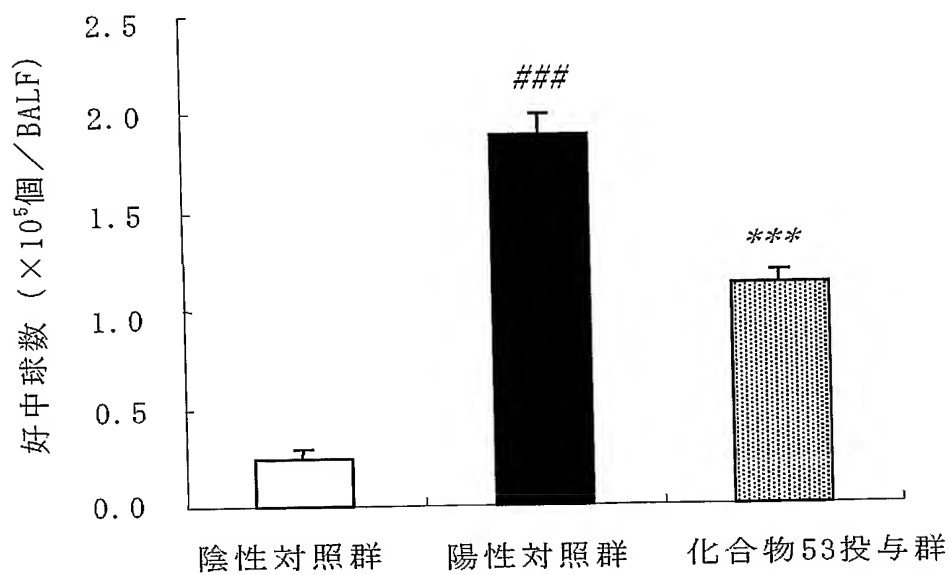
++ : $p = 0.0024$ （化合物81投与群の陽性対照群対比；Student's t-test）

b b b : $p = 0.0009$ （陽性対照群の陰性対照群対比；Aspin-welch test）

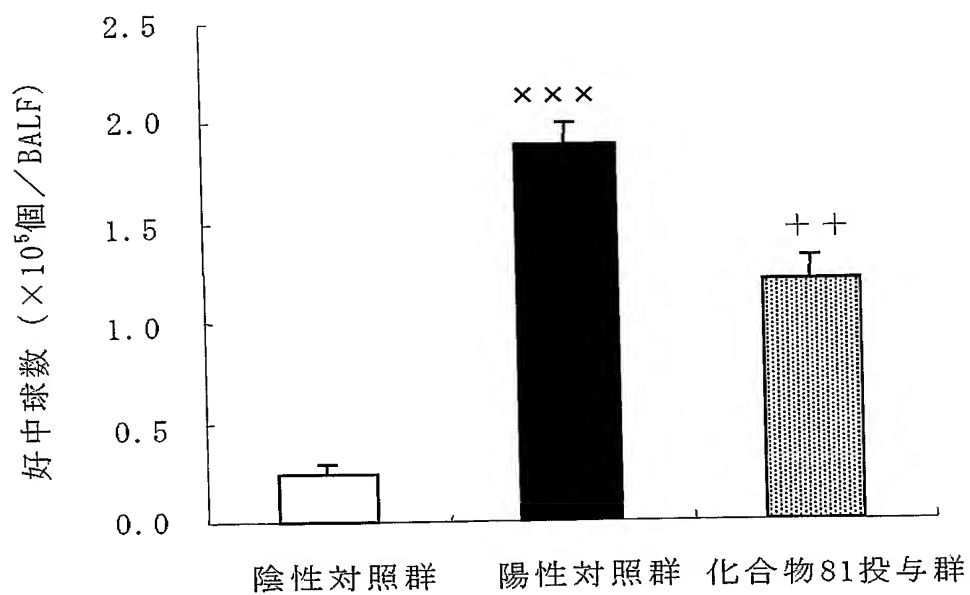
‡ ‡ : $p=0.0038$ (化合物118投与群の陽性対照群対比; Student' s t-test)
 † † † : $p=0.0004$ (陽性対照群の陰性対照群対比; Aspin-welch test)
 & & & : $p=0.0009$ (化合物160投与群の陽性対照群対比; Aspin-welch test)

【書類名】 図面

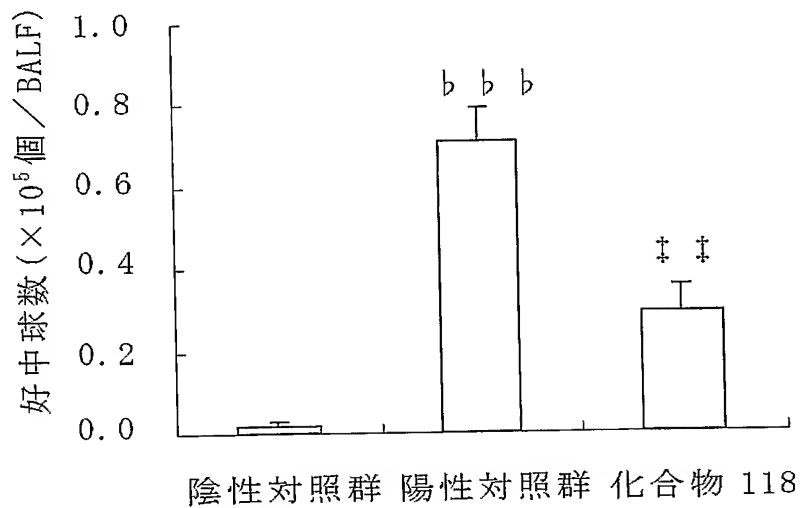
【図 1】



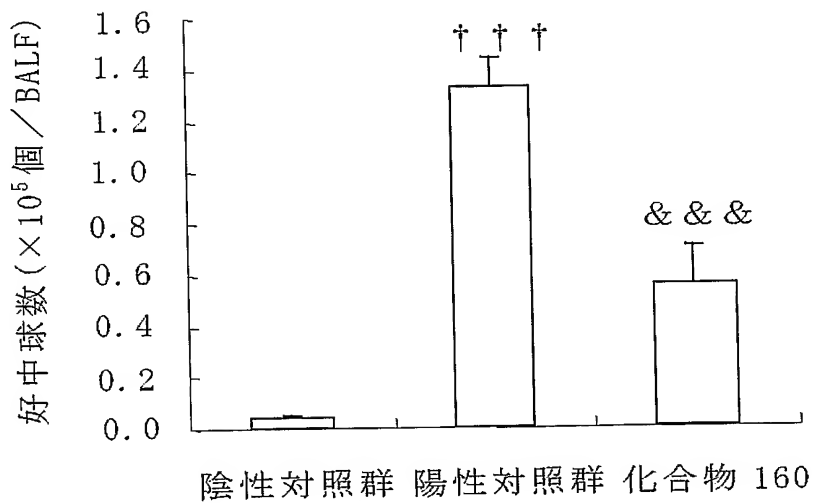
【図 2】



【図3】



【図4】



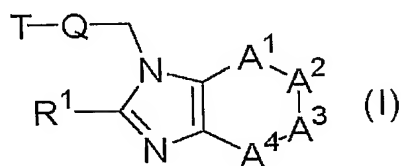
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等を提供すること。

【解決手段】 式 (I)

【化 106】



[式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、 $A^1-A^2-A^3-A^4$ は $N=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す）等を表し、 Q は置換もしくは非置換のフェニレン等を表し、 T は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアロイル等を表す]で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 3 0 7 9 4 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 0 2 9]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社